

槟榔化学成分及其生物活性研究进展

刘书伟^{1,2}, 张田田^{1,2}, 王燕^{1*}, 武天明¹

(1. 海南热带海洋学院三亚市功能槟榔研究重点实验室, 海南三亚 572022)

(2. 东北师范大学药物基因和蛋白筛选国家工程实验室, 吉林长春 130024)

摘要: 槟榔是热带亚洲和我国流行的咀嚼物品, 国内外文献报道槟榔含有生物碱、黄酮、单宁、萜烯类、类固醇和脂肪酸等化学成分, 具有抗寄生虫、抗抑郁、抗疲劳、抗氧化、抗衰老、抗菌、抗病毒、抗炎、促消化、降血糖和治疗心血管疾病等作用。随着槟榔销售市场的扩大和人们健康意识的提高, 槟榔副作用不断被放大, 其活性和副作用的物质基础仍无权威结论, 探明槟榔活性及副作用的物质来源已成为槟榔产业可持续发展和食用安全的关键。通过综述槟榔的化学成分和生物活性, 为后续槟榔研究提供理论支撑。

关键词: 槟榔; 中药; 化学成分; 生物活性; 生物碱; 槟榔碱

文章编号: 1673-9078(2024)06-347-355

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2024.6.0570

Progress of Research on the Chemical Constituents and Biological Activity of Areca-nut

LIU Shuwei^{1,2}, ZHANG Tiantian^{1,2}, WANG Yan^{1*}, WU Tianming¹

(1.Sanya Key Laboratory of Functional Areca-nut Research, Hainan Tropical Ocean University, Sanya 572022, China)(2.National Engineering Laboratory for Druggable Gene and Protein Screening, School of Life Sciences, Northeast Normal University, Changchun 130024, China)

Abstract: Areca-nut is a popular chewing item in tropical Asia and China. It is reported in the domestic and international literature that areca-nut contains alkaloids, flavonoids, tannins, terpenes, steroids, fatty acids and other chemical constituents, and has functions such as antiparasitic, anti-depressive, anti-fatigue, antioxidant, anti-aging, antibacterial, antiviral, anti-inflammatory, digestion-promoting, hypoglycemic, and cardiovascular disease-ameliorating effects. With the expansion of the areca-nut sales market and the improvement of people's health consciousness, the side effects of areca-nut continue to be amplified, but there is still no authoritative conclusion on the specific substance foundation of its activity and side effects. Exploring the substance source of the bioactivity and side effects of areca-nut has become the key to the sustainable development and food safety of the areca-nut industry. This article provides a theoretical support for subsequent research on areca-nut through reviewing the research on the chemical composition and biological activity of areca-nut.

Key words: areca-nut; chinese materia medica; chemical constituents; biological activity; alkaloids; arecoline

引文格式:

刘书伟,张田田,王燕,等. 槟榔化学成分及其生物活性研究进展[J]. 现代食品科技, 2024, 40(6): 347-355.

LIU Shuwei, ZHANG Tiantian, WANG Yan, et al. Progress of research on the chemical constituents and biological activity of areca-nut [J]. Modern Food Science and Technology, 2024, 40(6): 347-355.

收稿日期: 2023-05-14

基金项目: 海南省科技专项资助项目 (ZDYF2022XDNY172); 海南省自然科学基金项目 (321RC589; 221MS049; 423MS052); 海南省教育厅项目 (Hnjg2023ZD-38)

作者简介: 刘书伟 (1978-), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 食品精深加工技术, E-mail: 316366588@qq.com; 共同第一作者: 张田田 (1986-), 女, 博士, 讲师, 研究方向: 食品与药品, E-mail: zhangtiantian2011@163.com

通讯作者: 王燕 (1979-), 女, 硕士, 副教授, 研究方向: 天然产物开发利用, E-mail: wysw119@163.com

槟榔树 (*Areca catechu* L.) 是槟榔属 (*Areca*) 具有典型热带特色的植物, 主要分布在印度、中国和马来西亚等亚洲热带地区。槟榔是槟榔树的果实 (图 1), 又称洗瘴丹、药钱、槟榔子和宾门等, 是我国“四大南药”之一, 并于 1953 年被列入《中华人民共和国药典》, 含槟榔的方剂有槟榔四消丸、四磨汤、健胃消食片等 100 多种^[1]。槟榔味苦、性辛、温, 归胃、大肠经, 其入药历史悠久, 疗效确切, 主要用于治疗食积气滞、腹痛胀满、便秘、食欲不振、寄生虫和疟疾等症, 还具有抗疲劳、抗氧化、抗抑郁、抗炎镇痛和利尿等多种功能, 并作为收敛剂和强心剂使用^[2,3]。在槟榔诸多生物活性中, 抗疲劳活性是槟榔最重要、最典型的活性之一, 作为抗疲劳农产品的槟榔嚼块所占的市场份额在逐渐扩大, 已成为仅次于咖啡因、尼古丁和酒精的世界第四大抗疲劳产品和成瘾物质, 据统计全世界约有 6 亿人嚼食槟榔^[4,5]。槟榔也具有一定的副作用, 其副作用是制约我国槟榔产业健康发展的关键因素, 尤其是槟榔被认定为致癌物, 即 2003 年 8 月, 世界卫生组织国际癌症研究机构认定槟榔为致癌物 (Group I)^[6]。然而, 2020 年 10 月至 11 月, 国际癌症研究机构组织 10 个国家的 20 名科学家对槟榔碱致癌性再次评估, 结果认为槟榔碱致癌“不充分”, 没有有效的数据能证明槟榔碱致癌^[7]。此外, 国内外多次报道槟榔中单体化合物的生物活性 (尤其是抗疲劳活性) 及其副作用, 但众说纷纭, 仍无权威结论^[1], 探索分析槟榔抗疲劳活性和副作用的物质基础已成为解决槟榔产业发展瓶颈问题的关键。本文综述了槟榔的植物化学、生物活性及其作为口腔嗜好品的副作用等方面的研究进展, 并结合我国槟榔产业存在的问题提出了几点促进槟榔产业可持续发展的建议。

1 槟榔化学成分

槟榔化学成分独特而丰富, 从 19 世纪 80 年代后期到现在, 中国、日本和其他国家已经从槟榔中分离出超过 60 种化合物, 主要包括生物碱、黄酮、单宁、萜烯类、类固醇、脂肪酸以及其他类化合物^[1]。

1.1 生物碱

槟榔生物碱具有丰富而独特的生物活性, 尤其是槟榔的特征性生物碱, 例如槟榔碱 (1)、槟榔次碱 (2)、槟榔副碱 (3)、去甲基槟榔碱 (4)、去甲基槟榔次碱 (5)、异去甲基槟榔次碱 (7) 和高槟榔碱 (8) 等。此外, 槟榔还含有其他生物碱, 例如 N-

甲基 -1,2,5,6- 四氢 - 吡啶 -3- 羧酸乙酯 (6)、烟酸甲酯 (9)、烟酸乙酯 (10)、N- 甲基哌啶 -3- 羧酸甲酯 (11)、N- 甲基哌啶 -3- 羧酸乙酯 (12)、葫芦巴碱 (13)、尼古丁 (14)、可替宁 (15)、咖啡因 (16)、常山碱 (17)、蚕豆苷 (18)、麦芽碱 (19) 和槐定碱 (20)^[8,9], 其化学结构如图 2。

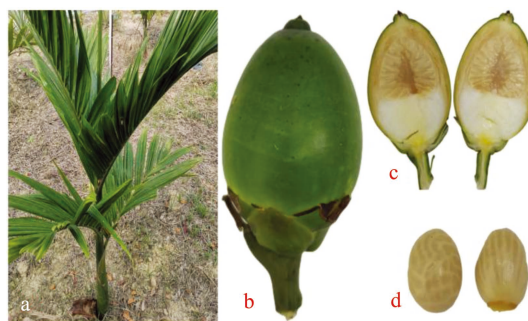


图 1 槟榔树 (a)、槟榔果 (b、c) 和槟榔仁 (d)

Fig.1 *Areca catechu* L. (a), areca-nut (b, c), and areca-nut seeds (d)

1.2 黄酮类

黄酮类化合物是许多植物的常见成分, 它是由三个碳原子连接两个含有酚羟基的苯环所形成的化合物 (具有 C6-C3-C6 结构), 是天然产物中比较重要的一类化合物, 具有丰富的生物活性。槟榔中黄酮类化合物主要包括木犀草素 (21)、金圣草素 (22)、槲皮素 (23)、异鼠李素 (24)、5,7,4'-三羟基 -3',5'-二甲氧基二氢黄酮 (25)、4',5'-二羟基 -3',5',7-三甲氧基黄酮 (26)、甘草素 (27) 和巴西红厚壳素 (28) 等^[8,9], 其化学结构如图 3。

1.3 单宁

单宁是在植物次生代谢过程中所产生的多种酚类化合物, 具有较强的抗菌、消炎、抗氧化等生物活性, 按照化学结构的不同单宁可分为水解单宁和缩合单宁^[4,10]。单宁也是槟榔的一个特色成分, 主要以缩合单宁的形式存在, 缩合单宁是黄烷 -3- 醇与黄烷 -3- 醇 (或者与黄烷 -3,4- 二醇) 之间组成的聚合物, 其不能被水解, 但是, 在酶、菌、酸或碱作用下可以氧化脱水, 并缩合成不溶于水的红棕色高分子化合物, 槟榔嚼块在咀嚼过程中产生的红色物质就是由于槟榔中的缩合单宁与嚼块中的石灰作用所产生的, 槟榔的苦味和涩味也主要来源于单宁^[11]。槟榔中的单宁主要包括槟榔素 A₁ (29)、槟榔素 C₁ (30)、表儿茶素 (31)、儿茶素 (32) 以及原花青素 A₁ (33)、B₁ (34) 和 B₂ (35)^[9,12], 其化学结构如图 4。

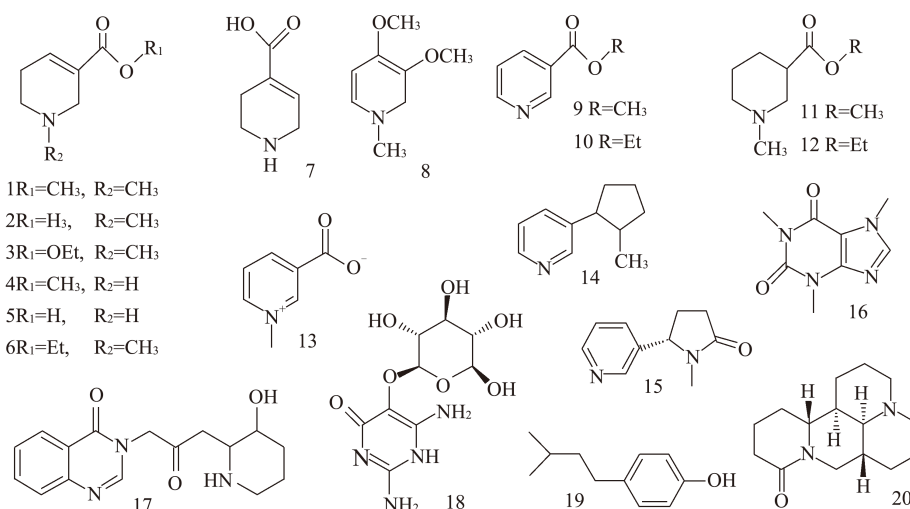


图2 生物碱的化学结构

Fig.2 Chemical structures of the alkaloids

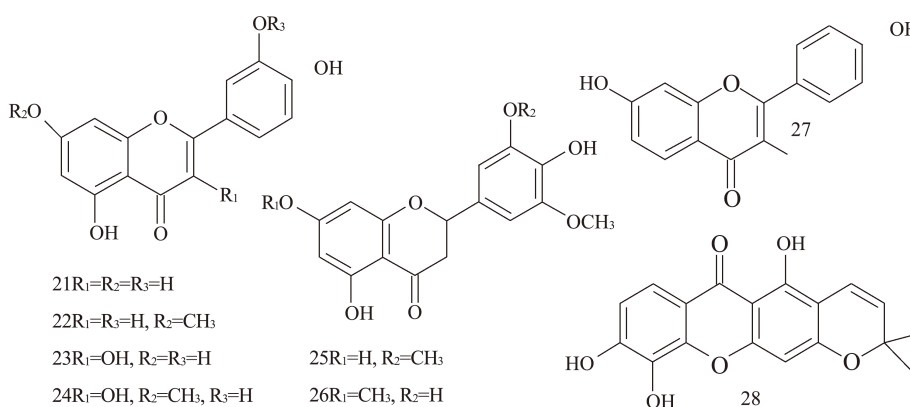


图3 黄酮类化合物的化学结构

Fig.3 Chemical structures of the flavonoids

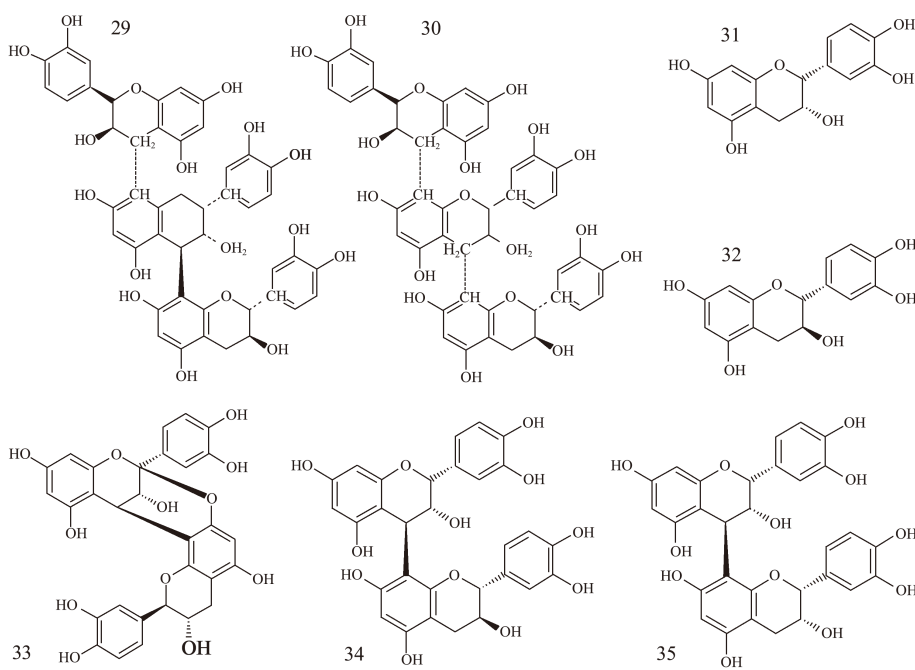


图4 单宁化学结构

Fig.4 Chemical structures of the tannins

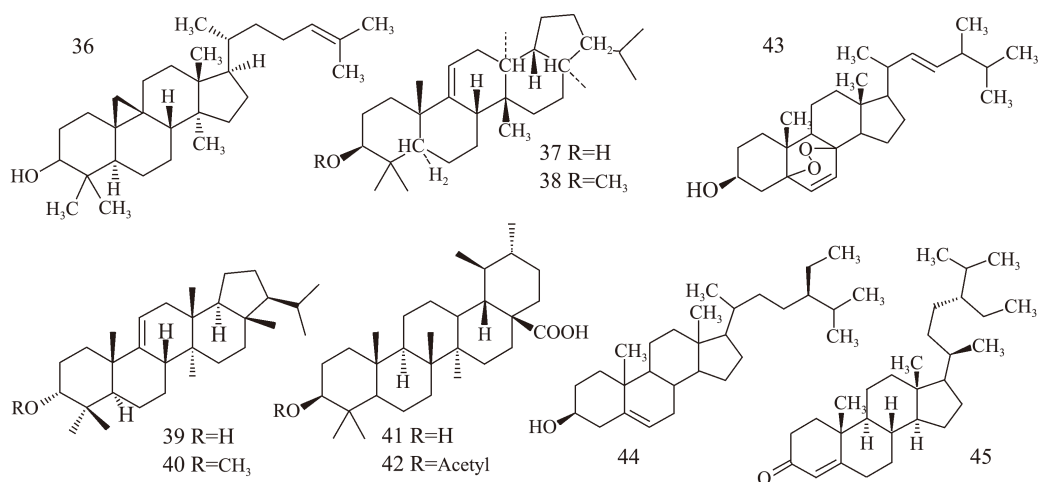


图 5 萜烯类以及类固醇化合物的化学结构

Fig.5 Chemical structures of terpenes and steroids

1.4 萜烯类和类固醇

萜烯类化合物广泛存在于自然界的植物体内，常常与糖结合成苷（或酯）和游离的形式存在。槟榔中萜烯类化合物主要有环阿屯醇（36）、羊齿烯醇（37）、芦竹素（38）、乔木萜醇（39）、Arborinol methylether（40）、熊果酮酸（41）和 3β-乙酰熊果酸（42）^[2,12]，其化学结构如图 5。类固醇是全氢化的稠戊环菲的衍生物，又名甾族化合物或者类甾体，在生物界分布很广泛。槟榔中类固醇化合物主要有 5,8-表二氧杂环戊烯-6,22-二烯-3β-醇（43）、β-谷甾醇（44）、豆甾醇-4-烯-3-酮（45）^[2,12]，其化学结构如图 5。

1.5 脂肪酸

脂肪酸是由 C、H、O 组成的常见化合物，存在于一切生物体中，并扮演着重要角色，是糖脂、

磷脂和中性脂肪的重要组成物质。鉴于天然产物中脂肪酸的多种生物活性，其研究逐渐被重视。槟榔中饱和脂肪酸较多，主要有月桂酸（46）、十四烷酸（47）、棕榈酸（48）以及硬脂酸（49）；不饱和脂肪酸主要有油酸（50）和芥酸（51）^[1,2]，其化学结构如图 6。

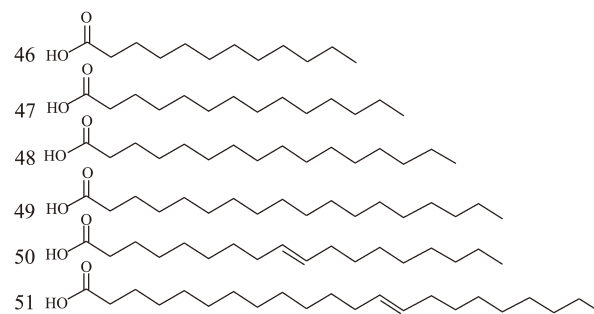


图 6 脂肪酸的化学结构

Fig.6 Chemical structures of the fatty acids

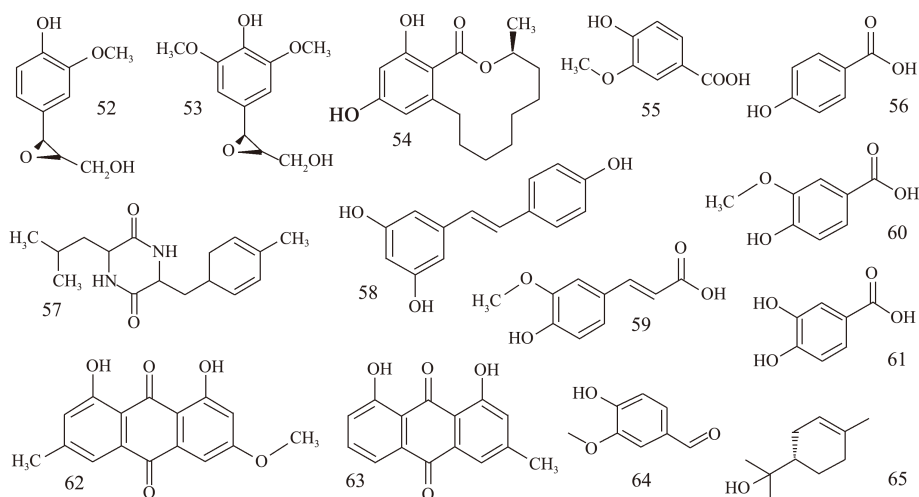


图 7 其他化合物的化学结构

Fig.7 Chemical structures of the other compounds

1.6 其他化合物

槟榔中其他化合物主要有环氧松柏醇(52)、4-[30-(羟甲基)环氧乙烷-20基]-2,6-二甲氧基苯酚(53)、脱-O-甲基碘化叶黄素(54)、异香草酸(55)、对羟基苯甲酸(56)、环状二肽(57)、白藜芦醇(58)、阿魏酸(59)、香草酸(60)、原儿茶酸(61)、大黄素甲醚(62)、大黄酚(63)、香草醛(64)和 α -松油醇(65)^[2,13],其化学结构如图7。

2 药理作用

2.1 抗寄生虫

槟榔驱虫作用是槟榔主要活性之一,槟榔碱对绦虫具有较好的驱虫效果,其驱虫机理是通过麻痹绦虫,并将绦虫排出体外^[5];槟榔碱还可以杀死肝吸虫,麻痹曼氏血吸虫导致其发生移动,也能通过降低钉螺头足中胆碱酯酶等酶的活性发挥驱虫作用;槟榔水提物通过抑制钉螺的爬行,从而发挥驱虫作用,其对绦虫也具有驱虫效。槟榔中直链脂肪酸对犬体内的蛔虫幼体具有杀灭作用,槟榔提取物对蛔虫、螨虫、中型指环虫以及钩虫等寄生虫具有驱虫作用^[14]。槟榔甲醇总浸膏的正丁醇层萃取物具有抗疟疾作用,其 IC_{50} 值为0.018 mg/mL^[15]。

2.2 抗抑郁

抑郁症是严重威胁人类健康的精神疾病,槟榔对其具有良好的治疗效果,槟榔乙醇总浸膏在急性和亚慢性力竭游泳实验中表现出抗抑郁活性,可通过提高去甲肾上腺素及5-羟色胺(5-HT)的水平发挥抗抑郁作用^[16]。其二氯甲烷馏分通过调节去甲肾上腺素、5-HT和多巴胺水平,并降低脑内单胺氧化酶水平,实现抗抑郁作用^[13]。槟榔壳总酚类通过与单胺氧化酶A型(MAO-A)结合,降低MAO-A对去甲肾上腺素的抑制作用,发挥抗抑郁作用。槟榔甲醇提取物通过抑制乙酰胆碱酯酶活性以及抗血小板聚集发挥抗抑郁的作用^[17]。

2.3 抗疲劳

槟榔可使人产生愉悦感,促进唾液分泌和消化,心率上升,血压升高,耐力提高,并出现面部红润,出汗,身体发热等现象^[18]。在碱性条件下,槟榔碱水解为槟榔次碱,去甲槟榔碱水解为去甲槟榔次碱,其与脑部 γ -氨基丁酸(GABA)受体结合,

减弱GABA对神经传递的抑制作用,从而产生愉悦感;槟榔碱可使大鼠脑部乙酰胆碱浓度升高,使其意识清醒,抗疲劳效果明显^[2,5]。槟榔碱抗疲劳具有速效性,其作为作用于毒蕈碱类乙酰胆碱受体(M1、M2和M3型)的激动剂,可有效跨越血脑屏障刺激神经细胞受体,促进机体兴奋^[11],也可降低血乳酸和血清尿素的水平,提高肝、肌糖原含量和小鼠力竭游泳时间。槟榔也能通过提高血浆中肾上腺素和去甲肾上腺素浓度实现抗疲劳作用^[19]。槟榔碱能激活烟碱型AChR,而烟碱型AChR是尼古丁成瘾的根源,说明槟榔和尼古丁成瘾机理相似^[20]。此外,槟榔碱作为一种强效兴奋剂,能增加运动员体力,并已受到体育监管机构的关注,例如,所罗门群岛国家奥林匹克委员会禁止运动员食用槟榔^[5]。

2.4 治疗心血管系统疾病

心血管系统疾病是困扰人类的重要疾病,其发病率和死亡率均很高,槟榔对其具有一定的治疗作用,尤其是动脉粥样硬化、血栓、高血压和高血脂等疾病。槟榔碱可激活血管内皮细胞乙酰胆碱靶标,升高血清NO含量,扩张血管,减缓血管的紧张,显著抑制动脉粥样硬化的发展;槟榔碱也可通过抑制血小板聚集,并提高淤滞血流的流速等过程发挥抗血栓形成作用^[21]。槟榔中的槟榔碱、儿茶素和单宁具有降血压功能,分别通过抑制心脏活动发挥、抑制血小板的活性并扩张血管以及抑制高血压大鼠的血管紧张素转化酶活性发挥降血压作用^[22,23]。槟榔提取物可以通过降低大鼠动脉粥样硬化指数,减小血清中甘油三酯浓度,从而降低高脂血症患者总发病率以及冠状动脉疾病死亡率^[24]。

2.5 抗氧化抗衰老

槟榔多酚可抑制MAPK途径并激活Nrf2/HO-1抗氧化途径以减少脂多糖诱导的活性氧生成。水解后槟榔多酚具有较强的清除羟基自由基($\cdot OH$)和超氧阴离子自由基($O_2^{\cdot -}$)的能力^[25]。槟榔多糖不仅具有良好的三价铁还原力,而且具有二价铁螯合能力,同时还能清除DPPH自由基,并可有效抑制 H_2O_2 和短波紫外线对皮肤成纤维细胞的氧化损伤^[3]。槟榔乙醇提取物对 $O_2^{\cdot -}$ 、 $\cdot OH$ 和DPPH \cdot 具有清除能力,其清除效果均高于二丁基羟基甲苯(食品中常用的抗氧化剂)^[26]。槟榔甲醇提取物能显著抑制 H_2O_2 导致的仓鼠肺成纤维细胞(V79-4)的氧化损伤,增强CAT、SOD和GPX酶活性,消除

DPPH^[27]。槟榔提取物也可改善脑组织抗氧化能力,同时具有抗衰老作用,其通过增强衰老模型小鼠海马组织中超氧化物歧化酶、琥珀酸脱氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,改善衰老鼠学习能力和记忆能力^[28]。槟榔酚类物质既能抑制透明质酸酶活性,也能抑制弹性蛋白酶的活性,槟榔提取物也可抑制皮肤组织老化^[29]。槟榔中 CC-517 也可抑制弹性蛋白酶活性,并对参与血管周围基质降解的酶的活性具有抑制作用,从而间接改善毛细血管壁的韧性,发挥抗衰老作用^[29]。

2.6 抗菌抗病毒

槟榔抗菌效果突出,槟榔中具有多种抗菌活性成分。槟榔碱、槟榔碱衍生物和槟榔提取物可抑制金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、乳酸片球菌、枯草芽孢杆菌以及蜡状芽孢杆菌^[10];槟榔中的芦竹素、羊齿烯醇和月桂酸等可抑制炭疽病菌^[30];槟榔单宁可抑制堇色毛癣菌、奥杜盎氏小芽孢癣菌、粘性放线菌、许兰氏黄癣菌、抗流感病毒 PR3 等微生物,槟榔水提物可抑制血链球菌和内氏放线菌产酸,也可通过对变形链球菌粘素以及获得性生物膜受体的影响,阻碍变形链球菌粘附,发挥抗龋作用。槟榔提取物可有效抑制牙龈卟啉菌和福赛类杆菌生长^[10,15]。

2.7 抗炎镇痛和抗过敏

槟榔提取物具有抗炎活性,可抑制皮肤的发炎反应^[29]。槟榔中的原花青素,可有效降低角叉菜胶诱导的大鼠前列腺素 E₂ (PGE₂) 的形成以及抑制水肿性炎症的发生和进展,并对 PGE₂ 和花生四烯酸诱发的大鼠水肿具有抗炎作用^[26]。槟榔乙醇提取物可抑制诱导型 NO 表达,并抑制局部模型的血管化^[31]。槟榔具有较好的抗过敏作用,槟榔多酚是槟榔抗过敏的重要活性成分,对卵清蛋白致敏小鼠的过敏反应具有较强的抗过敏作用^[32]。槟榔提取物对肥大细胞 (RBL-2H3) 的脱粒具有显著地抑制作用,从而阻碍机体过敏,所以其具有研发治疗急、慢性过敏药物的潜力^[33]。

2.8 促进消化

槟榔自古就用于治疗腹积胀痛,尤其是我国岭南的民间常用于消积化食等,槟榔也是治疗胃病处方的重要成分。槟榔碱作为槟榔的特征成分,具有兴奋胆碱能 M 受体,促进胃肠道蠕动以及唾液分泌,

有利用消积化食^[14]。促进胃肠道蠕动机理可能是其通过作用于 M 受体促进兔离体肌条收缩,从而实现肠道蠕动^[35]。槟榔可通过提高胃肠激素分泌、胃平滑肌收缩幅度和小肠推进率,降低胃动力低下模型大鼠的胃残留率,促进胃排空,从而有效降低胃半排空时间^[2]。槟榔水提物对功能性消化不良大鼠的胃肠功能具有改善作用,可显著增加其胃肠动力^[13]。此外,槟榔粗多糖对大鼠也具有促消化作用^[36]。

2.9 降血糖

槟榔原花青素对环磷酸腺苷/地塞米松诱导的小鼠具有抑制其原代肝细胞糖异生作用,也对链脲佐菌素诱导高血糖小鼠具有降低空腹时葡萄糖水平的作用^[24]。此外,槟榔水提物可通过降低四氧嘧啶诱导的糖尿病大鼠血清中 TG 和总胆固醇水平,发挥抗糖尿病作用^[36]。

2.10 其他活性

槟榔碱可减轻小鼠的乙醇中毒,改善乙醇暴露小鼠的宿醉症状,减少小鼠乙醇诱导的睡眠,缩短乙醇引起的翻正反射的丧失,槟榔碱也可提高吗啡诱导的小鼠多动以及行为敏化^[5,19]。槟榔碱可降低骨质疏松症的风险,其通过阻碍 AKT、MAPK 和 NF- κ B 激活,并抑制破骨细胞分化相关基因的表达,从而抑制破骨细胞早期的形成,并促进成骨细胞生成来减轻或预防骨丢失,口服槟榔碱 (10 mg/kg) 可显著减少脂多糖诱导的骨质流失^[37]。槟榔碱还可作为利尿剂、收敛剂和强心剂使用^[2]。

3 毒副作用

3.1 口腔伤害

据报道,过量嚼食槟榔对口腔组织可造成机械性损伤,并逐渐导致口腔黏膜下纤维化,具有诱发食道癌和口腔癌的风险^[38]。口腔黏膜下纤维化的发病机制仍不完全清楚,一般认为是其长期的物理咀嚼过程、免疫过程、遗传因素和营养缺乏等多因素引起的^[39]。槟榔纤维与口腔黏膜摩擦导致的物理损伤可诱发口腔黏膜下纤维化^[40]。槟榔也可提高口腔黏膜下纤维化衍生的成纤维细胞中的赖氨酸氧化酶活性,引起细胞胶原代谢紊乱,导致细胞纤维化^[41]。槟榔可使整合素在口腔黏膜下纤维化中的表达显著上升,诱导口腔黏膜下纤维化的形成并大幅增加癌变的概率^[42]。槟榔可促

进牙龈成纤维细胞中的促肿瘤细胞因子分泌,并损伤口腔角化细胞的 DNA^[43]。

3.2 生殖毒性

槟榔碱具有胚胎毒性,母体在怀孕期间使用槟榔也会对胎儿产生影响^[44],槟榔碱可减少早期妊娠小鼠的胚胎植入数量并抑制胚泡的滋养细胞生长扩张,抑制胚胎细胞的生长和发育,影响新生儿的体重,甚至导致早产^[45]。槟榔碱可诱导精子细胞 COX-2 表达,最终导致精子运动力降低^[46]。槟榔可促进生精细胞凋亡,使小鼠精子数目减少、活力降低和精子畸形^[45,47]。此外,嚼食槟榔也可增加性功能障碍的风险^[48]。

3.3 肝脏毒性

槟榔生物碱具有一定的细胞毒性,槟榔仁原液干物质的 LD₅₀ 为 1.349 g/(kg·bw),属于低毒物质^[49],槟榔碱可抑制正常肝细胞 Clone-9 生长,提高细胞中 TGF- β 1 基因的转录、mRNA 表达和生物活性,诱导细胞凋亡、坏死以及造成 DNA 损伤^[50],咀嚼槟榔也可促进非酒精性脂肪性肝病患者的严重肝纤维化^[51],并增加代谢综合征患者的肝纤维化风险^[52]。

3.4 其他毒性

槟榔可通过积累自噬相关蛋白(Beclin-、Atg5),形成自噬小体,以及转运自噬 LC3- II 蛋白,实现上调或启动自噬程序,使其在微环境应激下仍能生存并更具侵袭性^[53]。槟榔对抑癌因子 Ches1、p27、p21 和 p53 的表达具有抑制作用,增加细胞癌变的概率^[54]。槟榔碱不仅可抑制 p53 的表达,也抑制 p53 靶基因的表达,降低紫外线诱导的 DNA 修复,从而提高 DNA 损伤和基因改变的可能性^[44]。槟榔碱通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路促进人 HepG2 细胞的增殖和迁移^[55]。槟榔也可增加肥胖和代谢综合征的风险^[18]。此外,槟榔具有一定的成瘾性,符合美国精神疾病物质依赖诊断标准(DSM-IV),并出现渴求、耐受和戒断等症状,并引起恶心呕吐、腹痛、体质量减轻和昏睡等不良反应^[4,20]。

4 药代动力学

槟榔碱能被口腔粘膜吸收迅速,并可有效穿过血脑屏障,当槟榔碱在血浆中的浓度随剂量和时间增加而增加时,其脑/血浆浓度比接近于 1:1,这

正是槟榔速效抗疲劳的理论基础^[44],大鼠实验也显示槟榔碱可迅速进入大脑,5 min 内达到峰值浓度,其在脑内半衰期为 2.9~3.6 min,而在血浆中的半衰期为 3.5~5.8 min^[18]。槟榔碱主要在肝脏被迅速代谢为槟榔次碱,槟榔次碱作为 Michael 受体,可与蛋白质发生反应,产生蛋白质毒性加合物^[44],该水解和代谢过程可被 5% 甲酸完全抑制^[55]。此外,在细菌作用和一氧化氮存在的情况下,槟榔碱在口腔和胃中可形成大量高度复杂的亚硝胺衍生物,并可在 45 min 内被快速代谢和消除^[18,55]。

5 结语

槟榔不仅是最重要的南药和黎药,同时也是一种在华南地区流行的口腔嗜好品,具有卓越的生物活性,但是槟榔副作用的争议一直困扰着槟榔产业的发展。目前,槟榔作为口腔嗜好品的销售市场正在从湖南省、海南省和台湾省向全国蔓延。与此同时,人们对槟榔副作用的关注程度越来越高,甚至被不断地放大,因此,客观评价槟榔的生物活性和副作用已迫在眉睫。本文通过综述槟榔植物化学、生物活性和毒副作用,并结合当前槟榔产业发展存在的问题,提出以下几点建议:(1)通过对槟榔化学成分的研究,分析槟榔抗疲劳活性成分的物质基础。(2)分析槟榔单体化合物的生物活性状况及其不同单体化合物之间的协同增效和拮抗作用。(3)分析槟榔单体化合物的副作用及其之间的协同增效和拮抗作用。(4)探索抗疲劳活性成分与辅料的匹配体系,提高槟榔产品的抗疲劳活性。(5)提高槟榔精深加工技术,研发高药效和低毒副作用的槟榔产品。(6)构建槟榔产业技术体系和出台槟榔地方标准。总之,辩证地看待槟榔药效和毒副作用,并通过加工技术革新,在保留槟榔药效的条件下消除或降低槟榔产品的副作用是槟榔产业可持续发展的关键。

参考文献

- [1] PENG W, LIU Y J, WU N, et al. *Areca catechu* L. (*Areceaceae*): A review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2015, 164: 340-356.
- [2] CHEN X X, HE Y Z, DENG Y R. Chemical composition, pharmacological, and toxicological effects of betel nut [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, (2021): 1-7.

- [3] SAHOO A K, DANDAPAT J, DASH U C, et al. Features and outcomes of drugs for combination therapy as multi-targets strategy to combat Alzheimer's disease [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2018, 215: 42-73.
- [4] PAPKE R L, BHATTACHARYYA I, HATSUKAMI D K, et al. Betel nut (areca) and smokeless tobacco use in Myanmar [J]. *Substance Use & Misuse*, 2020, 55(9): 1385-1394.
- [5] VOLGIN A D, BASHIRZADE A, AMSTISLAVSKAYA T G, et al. DARK classics in chemical neuroscience: arecoline [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(5): 2176-2185.
- [6] WHO International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol 85. Betel-quid and areca-nut chewing and some areca-nut-derived nitrosamines [M]. Lyon, France: International Agency for Cancer Research, June, 2004. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol85/mono85.pdf>.
- [7] MARQUES M M, BELAND F A, LACHENMEIER D W, et al. Carcinogenicity of acrolein, crotonaldehyde, and arecoline [J]. *The Lancet Oncology*, 2021, 22(1), 19-20.
- [8] GUPTA A K, TULSYAN S, THAKUR N, et al. Chemistry, metabolism and pharmacology of carcinogenic alkaloids present in areca nut and factors affecting their concentration [J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2020, 110: 104548.
- [9] CAO M, YUAN H, DANİYAL M, et al. Two new alkaloids isolated from traditional Chinese medicine Binglang the fruit of *Areca catechu* [J]. *Fitoterapia*, 2019, 138: 104276.
- [10] MACHOVÁ M, BAJER T, ŠILHA D, et al. Volatiles composition and antimicrobial activities of areca nut extracts obtained by simultaneous distillation-extraction and headspace solid-phase microextraction [J]. *Molecules*, 2021, 26(24): 7422.
- [11] JOO Y J, NEWCOMBE D, NOSA V, et al. Investigating betel nut use, antecedents and consequences: a review of literature [J]. *Substance Use & Misuse*, 2020, 55(9): 1422-1442.
- [12] WANG R, PAN F, HE R, et al. Arecanut (*Areca catechu* L.) seed extracts extracted by conventional and eco-friendly solvents: relation between phytochemical compositions and biological activities by multivariate analysis [J]. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 2021, 25: 100336.
- [13] 尹明松,潘飞兵,郭建行,等. 槟榔化学成分及生物活性研究进展[J]. *食品研究与开发*, 2021, 42(15): 219-224.
- [14] 易攀,汤嫣然,周芳,等. 槟榔的化学成分和药理活性研究进展[J]. *中草药*, 2019, 50(10): 2498-2504.
- [15] BONIFACE P, VERMA S K, CHEEMA H S, et al. Evaluation of antimalarial and antimicrobial activities of extract and fractions from *Areca catechu* [J]. *International Journal of Infectious Diseases*, 2014, 21: 228-229.
- [16] ABBAS G, NAQVI S, ERUM S, et al. Potential antidepressant activity of *Areca catechu* nut via elevation of serotonin and noradrenaline in the hippocampus of rats [J]. *Phytotherapy Research*, 2013, 27(1): 39-45.
- [17] MUHAMMAD N G, SYED F K, HUMA R, et al. Identification of anti-platelet and acetylcholinesterase inhibitory constituents in betel nut [J]. *Journal of Chinese Integrative Medicine*, 2011, 9(6): 619-625.
- [18] MYERS A L. Metabolism of the areca alkaloids—toxic and psychoactive constituents of the areca (betel) nut [J]. *Drug Metabolism Reviews*, 2022, 54(4): 343-360.
- [19] CHU N S. Betel chewing increases the skin temperature: effects of atropine and propranolol [J]. *Neuroscience Letters*, 1995, 194(1-2): 130-132.
- [20] HORENSTEIN N A, QUADRI M, STOKES C, et al. Cracking the betel nut: cholinergic activity of areca alkaloids and related compounds [J]. *Nicotine and Tobacco Research*, 2019, 21(6): 805-812.
- [21] 陈冬梅,慕邵峰,汪海. 激活血管内皮细胞乙酰胆碱作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): 5.
- [22] GILANI A H, GHAYUR M N, HOUGHTON P J, et al. Studies on the hypotensive, cardio-suppressant, vasodilator and antiplatelet activities of betel nut crude extract and its constituents [J]. *Int J Pharmacol*, 2006, 2: 33-41.
- [23] INOKUCHI J, OKABE H, YAMAUCHI T, et al. Antihypertensive substance in seeds of *Areca catechu* L [J]. *Life Sciences*, 1986, 38(15): 1375-1382.
- [24] BYUN S J, KIM H S, JEON S M, et al. Supplementation of *Areca catechu* L. extract alters triglyceride absorption and cholesterol metabolism in rats [J]. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2001, 45(6): 279-284.
- [25] YI S, ZOU L, LI Z, et al. *In vitro* antioxidant activity of areca nut polyphenol extracts on RAW264.7 cells [J]. *Foods*, 2022, 11(22): 3607.
- [26] KHAN S, MEHMOOD M H, ALI A N A, et al. Studies on anti-inflammatory and analgesic activities of betel nut in rodents [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2011, 135(3): 654-661.
- [27] GUPTA P C, WARNAKULASURIYA S. Global epidemiology of areca nut usage [J]. *Addiction Biology*, 2002, 7(1): 77-83.
- [28] 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): 123-125.
- [29] LEE K K, CHO J J, PARK E J, et al. Anti-elastase and anti-hyaluronidase of phenolic substance from *Areca catechu* as a new anti-ageing agent [J]. *International Journal of Cosmetic Science*, 2001, 23(6): 341-346.
- [30] YENJIT P, ISSARAKRAISILA M, INTANA W, et al.

- Fungicidal activity of compounds extracted from the pericarp of *Areca catechu* against *Colletotrichum gloeosporioides* *in vitro* and in mango fruit [J]. *Postharvest Biology and Technology*, 2010, 55(2): 129-132.
- [31] BHANDARE A, KSHIRSAGAR A, VYAWAHARE N, et al. Evaluation of anti-migraine potential of *Areca catechu* to prevent nitroglycerin-induced delayed inflammation in rat meninges: possible involvement of NOS inhibition [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2011, 136(1): 267-270.
- [32] WANG C C, LIN Y R, LIAO M H, et al. Oral supplementation with areca-derived polyphenols attenuates food allergic responses in ovalbumin-sensitized mice [J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 13(1): 1-9.
- [33] LEE J H, CHANG S H, PARK Y S, et al. *In-vitro* and *in-vivo* anti-allergic actions of *Areca* semen [J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2004, 56(7): 927-933.
- [34] XIE D P, CHEN L B, LIU C Y, et al. Arecoline excites the colonic smooth muscle motility via M3 receptor in rabbits [J]. *Chin J Physiol*, 2004, 47(2): 89-94.
- [35] PITHAYANUKUL P, NITHITANAKOOL S, BAVOVADA R. Hepatoprotective potential of extracts from seeds of *Areca catechu* and nutgalls of *Quercus infectoria* [J]. *Molecules*, 2009, 14(12): 4987-5000.
- [36] LIU F L, CHEN C L, LAI C C, et al. Arecoline suppresses RANKL-induced osteoclast differentiation *in vitro* and attenuates LPS-induced bone loss *in vivo* [J]. *Phytomedicine*, 2020, 69: 153195.
- [37] PRABHU R V, PRABHU V, CHATRA L, et al. Areca nut and its role in oral submucous fibrosis [J]. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 2014, 6(5): e569.
- [38] CHOURASIA N R, BORLE R M, VASTANI A. Concomitant association of oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma and incidence of malignant transformation of oral submucous fibrosis in a population of central India: A retrospective study [J]. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 2015, 14(4): 902-906.
- [39] LI Y C, CHENG A J, LEE L Y, et al. Multifaceted mechanisms of areca nuts in oral carcinogenesis: the molecular pathology from precancerous condition to malignant transformation [J]. *Journal of Cancer*, 2019, 10(17): 4054.
- [40] KONDAIAH P, PANT I, KHAN I. Molecular pathways regulated by areca nut in the etiopathogenesis of oral submucous fibrosis [J]. *Periodontol*, 2019, 80(1): 213-224.
- [41] MOUTASIM K A, JENEI V, SAPIENZA K, et al. Betel-derived alkaloid up-regulates keratinocyte alpha6beta4 integrin expression and promotes oral submucous fibrosis [J]. *The Journal of Pathology*, 2011, 223(3): 366-377.
- [42] ILLEPERUMA R P, KIM D K, PARK Y J, et al. Areca nut exposure increases secretion of tumor - promoting cytokines in gingival fibroblasts that trigger DNA damage in oral keratinocytes [J]. *International Journal of Cancer*, 2015, 137(11): 2545-2557.
- [43] OLIVEIRA N G, RAMOS D L, DINIS-OLIVEIRA R J. Genetic toxicology and toxicokinetics of arecoline and related areca nut compounds: an updated review [J]. *Archives of Toxicology*, 2021, 95(2): 375-393.
- [44] 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 and Chemical Toxicology*, 2011, 49(1): 144-148.
- [45] ER T K, TSAI E M, TSAI L Y, et al. *In vitro* effects of arecoline on sperm motility and cyclooxygenase-2 expression [J]. *The Journal of Toxicological Sciences*, 2006, 31(1): 75-82.
- [46] 刘书伟,王燕,胡劲召. 槟榔鲜果对小鼠体质量、生精细胞凋亡及脏器系数的影响[J]. *河南农业科学*, 2016, 45(2): 142-145, 160.
- [47] HUANG Y J, JIANN B P. Association of areca nut chewing with risk of erectile dysfunction [J]. *Sexual Medicine*, 2017, 5(3): e163-e168.
- [48] 刘书伟,王燕,胡劲召,等. 槟榔仁对KM小鼠的急性毒性研究[J]. *湖北农业科学*, 2015, 54(18): 4532-4534, 4543.
- [49] CHOU W W, GUH J Y, TSAI J F, et al. Arecoline-induced growth arrest and p21WAF1 expression are dependent on p53 in rat hepatocytes [J]. *Toxicology*, 2008, 243(1-2): 1-10.
- [50] CHOU Y T, LI C H, SUN Z J, et al. A positive relationship between betel nut chewing and significant liver fibrosis in NAFLD subjects, but not in non-NAFLD ones [J]. *Nutrients*, 2021, 13(3): 914.
- [51] CHOU Y T, SUN Z J, SHEN W C, et al. Cumulative betel quid chewing and the risk of significant liver fibrosis in subjects with and without metabolic syndrome [J]. *Frontiers in Nutrition*, 2022, 9: 765206.
- [52] LIN M H, LIU Y C, LIU S Y, et al. Clathrin-mediated endocytosis is required for ANE 30-100K-induced autophagy [J]. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 2018, 47(1): 25-31.
- [53] JI W T, YANG S R, CHEN J Y F, et al. Arecoline down regulates levels of p21 and p27 through the reactive oxygen species/m TOR complex 1 pathway and may contribute to oral squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Science*, 2012, 103(7): 1221-1229.
- [54] XIE H, JING R, LIAO X, et al. Arecoline promotes proliferation and migration of human HepG2 cells through activation of the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Hereditas*, 2022, 159(1): 1-15.
- [55] PAN H, LI Y, HUANG L, et al. Development and validation of a rapid LC-MS/MS method for simultaneous quantification of arecoline and its two active metabolites in rat plasma and its application to a pharmacokinetic study [J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2018, 154: 397-403.