

槟榔药理毒理探讨与合理用药思考

聂安政¹, 高梅梅¹, 钞艳慧¹, 贾 羲¹, 凡 杭³, 朱春胜^{1*}, 张 冰^{2*}

1. 郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450052

2. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029

3. 常州卫生高等职业技术学校, 江苏 常州 213000

摘 要: 槟榔 *Areca catechu* 位列我国名贵的“四大南药”之首, 至今已有 1 800 多年药用历史, 且临床应用广泛。槟榔的药理作用多集中在驱虫、抗肿瘤、抗衰老、抗动脉粥样硬化和对消化系统、神经系统的作用上。近年来, 食用槟榔致口腔癌事件等安全问题发生, 而药用槟榔与食用槟榔的主要化学成分均为槟榔碱, 药用槟榔的临床安全性遭受质疑。基于化学成分剖析槟榔药理/毒理作用特点, 探讨其临床应用注意事项, 以期对槟榔临床安全合理用药提供参考依据。

关键词: 槟榔; 槟榔碱; 口腔癌; 安全性; 合理用药

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)12-3329-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.12.027

Discussion and consideration on pharmacology and toxicology of *Areca catechu* and its rational application

NIE An-zheng¹, GAO Mei-mei¹, CHAO Yan-hui¹, JIA Xi¹, FAN Hang³, ZHU Chun-sheng¹, ZHANG Bing²

1. The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

2. School of Chinese Material Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

3. Changzhou Hygiene Vocational Technology College, Changzhou 213000, China

Abstract: *Areca catechu* ranks the first of China's precious "four southern medicines", with a history of more than 1 800 years of medicinal use and extensive clinical application. The pharmacological effects of *A. catechu* mainly focus on insect repellent, anti-tumor, anti-aging, anti-atherosclerosis and the effects on digestive system and nervous system. In recent years, safety problems such as oral cancer caused by consumption of *A. catechu* have been frequently reported, and the main chemical components of both medicinal and edible *A. catechu* are arecoline, so the clinical safety of medicinal *A. catechu* has been questioned. Based on the chemical composition, this paper analyzes the pharmacological and toxicological characteristics of *A. catechu*, discusses the points for attention in clinical application, in order to provide a reference basis for the clinical safe and rational use of *A. catechu*.

Key words: *Areca catechu* L.; arecoline; oral cancer; security; rational drug uses

槟榔为棕榈科植物槟榔 *Areca catechu* L. 的干燥成熟种子, 临床应用始载于三国时期李当之《药录》^[1], 有杀虫消积、行气利水、截疟之功, 临床上用于治疗绦虫病、蛔虫病、姜片虫病及虫积腹痛、积滞泄痢、里急后重、水肿脚气、疟疾等疾病^[2]。自 2003 年国际癌症研究中心将槟榔认定为一级致

癌物以来, 嚼食槟榔致口腔癌报道屡见不鲜, 更有学者对槟榔入药提出质疑, 虽历版《中国药典》均未提及槟榔毒性, 但早在《本草便读》便曾记载其“宣胸腹之邪氛, 行脾达胃, 散肺肠之气滞, 逐水宽中, 辛苦而温。轻疏有毒^[3]”。现代毒理学研究报道槟榔碱具有口腔黏膜下纤维性变毒性、生殖毒性、

收稿日期: 2019-12-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81673618); 国家自然科学基金资助项目 (81403152); 教育部高等学校博士学科点专项科研基金 (20120013130002); 教育部高等学校博士学科点专项科研基金 (20130013120001); 中华医学会临床药学分会-吴阶平基金会青年基金项目 (LCYX-Q025)

作者简介: 聂安政 (1989—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药药物警戒与合理用药。E-mail: nieanzheng@163.com

***通信作者** 朱春胜 (1987—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药临床药学。E-mail: zhuchunsheng6@163.com

张 冰 (1959—), 女, 教授, 主任医师, 博士生导师。Tel: (010)64286335 E-mail: zhangbing6@263.net

肝肾毒性、免疫抑制毒性与神经毒性,而食用槟榔与药用槟榔的主要成分均为槟榔碱,《中国药典》2015 年版“槟榔”项下要求槟榔碱含量不得低于 0.2%^[4]。笔者拟结合古今文献,从活性成分与毒性成分的角度探讨槟榔药理/毒理作用,从辨证施药、合理配伍、严控量程、药用禁忌等方面探讨槟榔合理应用注意事项,为临床合理用药提供借鉴依据。

1 槟榔药效成分与药理机制

1.1 神经系统作用

槟榔能够作用于神经系统,具有抗衰老、提高学习和记忆能力的作用,槟榔碱(1)、槟榔次碱(2)、去甲基槟榔次碱(3)是其主要活性成分(图 1)。刘月丽等^[5]研究发现槟榔提取物能显著降低衰老小鼠逃避潜伏期;增加跨越平台次数;提高海马组织谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、琥珀酸脱氢酶(SDH)、超氧化物歧化酶(SOD)活性;加速丙二醛(MDA)的清除;改善衰老小鼠大脑皮质神经细胞的组织学变化,提示槟榔具有改善学习能力、抗衰老作用。槟榔碱具有类乙酰胆碱作用,可激活 M 受体,刺激副交感神经,从而兴奋机体,进而提高学习能力,增强记忆能力^[6]。连续 6 d 给予老年大鼠 10 mg/kg 槟榔碱可减轻每日定时喂食引起的时间知觉损伤,进而改善阿尔茨海默病(AD)症状^[7]。Chandra 等^[8]通过槟榔碱干预 AD 模型大鼠发现槟榔碱能够作为一种毒蕈碱型 M1 受体激动剂,增加大鼠记忆细胞数量,从而改善记忆能力与学习能力。Lee 等^[9]通过体外实验发现槟榔碱(50 μg/mL)能够促进神经胶质细胞的存活与生长,体内实验发现槟榔碱能够刺激局部炎症,促进严重周围神经损伤的修复。Molinengo 等^[10]分别 iv 给予小鼠槟榔碱 4.5、9.5、28.5、60.0 mg/kg,发现槟榔碱 28.5、60.0 mg/kg 均可使小鼠活动性降低,中枢神经系统中乙酰胆碱浓度升高,提示槟榔碱具有中枢抑制作用。Lim 等^[11]研究发现槟榔碱能够通过膜去极化作用抑制儿茶酚胺的释放,并且存在剂量依赖性,可能是通过阻断

Ca²⁺进入大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞发挥作用,但不影响 Ca²⁺释放。

Chu 等^[12]研究发现槟榔次碱虽然不具有槟榔碱所特有的拟副交感神经作用,但可降低小鼠自主活动与探究行为。刘东林等^[13]报道大鼠脑切片结果显示去甲基槟榔次碱、槟榔次碱对 γ-氨基丁酸(GABA)的重摄取具有抑制作用;猫脊髓切片结果显示槟榔次碱可以提高 GABA 和 β-丙氨酸中枢神经抑制活性,去甲基槟榔次碱可以提高 γ-氨基丁酸抑制活性,而 iv 槟榔次碱不影响 GABA 活性,表明槟榔次碱不能透过血脑屏障发生作用,其可能通过 GABA 以外的递质系统来对中枢神经系统产生作用。

1.2 驱虫作用

槟榔对多种肠道寄生虫均具有抑制或杀灭作用,槟榔碱是其驱虫的主要活性成分。赵文爱等^[14]发现槟榔水提液作用于猪囊尾蚴 20 min 后虫体表面开始出现剥蚀区,30 min 后虫体停止蠕动,提示槟榔对猪肉绦虫具有杀灭作用。查传龙等^[15]实验研究发现槟榔对于肝吸虫具有很强的抑制作用,可麻痹虫体,有类似乙酰胆碱的作用,杀虫作用与干预肝吸虫的神经系统有关。李洪等^[16]发现槟榔碱 3 μmol/L 可增加钉螺足跖平滑肌的收缩力和收缩频率,认为这可能与槟榔碱直接开放 Ca²⁺通道,促使 Ca²⁺内流有关。李连闯等^[17]报道槟榔碱可使猪肉绦虫全虫各部都瘫痪,且作用较强;而槟榔碱则仅能使牛肉绦虫头部和未成熟节片瘫痪,提示槟榔碱具有驱绦虫作用。槟榔碱对于猪肉蛔虫、棘球蚴虫均具有杀伤作用^[13,18]。Green 等^[19]研究表明在酪蛋白酵母膏琼脂培养基中加入 1 mg/g 槟榔碱能 100% 杀死丽蝇蛆虫。

1.3 消化系统作用

槟榔对胃肠运动有促进作用,如促进胃肠蠕动、增强小肠吸收等,槟榔碱、槟榔次碱是主要活性成分。申秀丽等^[20]报道槟榔提取物对犬、猫的离体或在体胆囊肌均具有兴奋作用,与大肠注射液联用可增强动物总胆管收缩力,促使胆汁加速排出。邹百仓等^[21]研究发现槟榔煎液对功能性消化不良大鼠胃平滑肌收缩运动有显著的促进作用,主要通过增强收缩振幅来实现。倪依东等^[22]通过离体胃肠实验发现槟榔水煎液、槟榔碱水溶液可显著促进大鼠胃底肌条、大鼠结肠与家兔十二指肠、回肠肠管的收缩运动,其促进作用主要与张力、振幅增加有关。

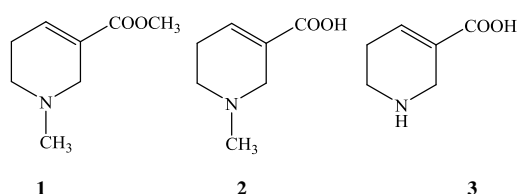


图 1 槟榔中生物碱类活性成分

Fig. 1 Alkaloids active ingredients of *A. catechu*

杨颖丽等^[23]实验发现槟榔煎剂可增高十二指肠张力、减少收缩波平均振幅,且存在剂量效应,发现十二指肠张力增加可能是由胆碱能 M 受体介导,通过作用于 L 型电压依从性 Ca^{2+} 通道使平滑肌细胞 Ca^{2+} 浓度升高而引起。杜志敏等^[24]发现槟榔碱具有显著促进豚鼠离体回肠自发性收缩作用,且存在剂量依赖性。Xie 等^[25]研究结果表明槟榔碱诱发的肠蠕动能被阿托品阻断,提示槟榔碱是通过作用于 M3 受体来促进小肠蠕动。

1.4 子宫平滑肌作用

槟榔对子宫平滑肌收缩具有促进作用,槟榔碱、槟榔次碱是其主要活性成分。

韩继超^[26]与郑雪凌^[27]观察了槟榔碱、槟榔次碱对未孕大鼠离体子宫平滑肌运动的影响,发现不同剂量的槟榔碱、槟榔次碱 ($0.15 \times 10^{-6} \sim 1.5 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$) 均能使未孕大鼠子宫平滑肌收缩频率与收缩振幅显著增强,收缩面积显著增大,且存在剂量依赖效应,但不影响收缩波持续时间,而当 M-受体被阻断,槟榔碱、槟榔次碱作用均即消失;当分别阻断 H1 受体、L-型钙通道、 α -受体或前列腺素合成酶被抑制后,槟榔碱、槟榔次碱的作用不受影响,提示槟榔碱、槟榔次碱对子宫平滑肌的作用主要是通过兴奋 M-受体来实现的。周建宏等^[28]观察了槟榔碱对 ICR 怀孕小鼠子宫雌激素受体- α (ER- α) 和孕激素受体 (PR) 的影响,分别 iv 给予 ICR 怀孕小鼠槟榔碱 5、10、20 mg/kg 后发现小鼠胚胎着床数量和子宫质量减少,并且呈现出剂量依赖效应,免疫组化与荧光定量结果显示,槟榔碱 20 mg/kg 可显著上调怀孕小鼠子宫组织中 ER- α 、PR mRNA 与蛋白的表达量。

1.5 心血管系统作用

槟榔具有抗血栓、抗动脉粥样硬化作用,槟榔碱是其主要活性成分。李连闯等^[17]报道槟榔碱具有抗血栓作用,并且存在剂量依赖效应。山丽梅等^[29]采用高脂诱发早期动脉粥样硬化大鼠模型,发现分别 ig 给予大鼠槟榔碱 1、5 mg/kg 可促进血清一氧化氮 (NO) 释放,上调血管组织内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 蛋白与 mRNA 的表达,降低血浆白细胞介素-8 (IL-8) 水平,下调细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 与 IL-8 受体 CXC 类趋化因子受体 2 (CXCR-2) mRNA 的表达,提示槟榔碱具有抗动脉粥样硬化作用。石翠格等^[30]用牛主动脉血管内皮细胞与不同浓度槟榔碱预孵育 20 h 后,分别给予氧化低密度脂蛋白诱导

牛主动脉内皮细胞 MCP-1 与 ICAM-1 mRNA 表达水平增加,发现槟榔碱可以减轻其过量表达,保护内皮细胞,提示槟榔碱具有抗动脉粥样硬化的作用。袁列江等^[31]发现槟榔水提取物与 70% 甲醇粗提取物均能显著降低高血脂大鼠血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 水平以及动脉硬化指数 (AI),可以显著提高血清高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平,提示槟榔能够降低冠心病的发病率及危险性。

1.6 抗肿瘤作用

槟榔对肝癌、胃癌、基底细胞癌具有较强的抑制作用,巴西红厚壳素 (4)、环-(亮氨酸-酪氨酸) (5, 图 2)、槟榔碱是其主要活性成分。吴娇等^[32]采用多种柱色谱技术从槟榔中分离纯化得到巴西红厚壳素、环-(亮氨酸-酪氨酸),采用 MTT 法进行细胞毒活性测试,发现巴西红厚壳素对人肝癌 SMMC-7721 细胞和人胃癌 SGC-7901 细胞的增殖具有较强的抑制活性,环-(亮氨酸-酪氨酸) 对慢性髓原白血病 K562 细胞的增殖具有一定的抑制活性。蒋志等^[33]报道槟榔碱能降低上皮肿瘤细胞 IL-6 水平,而 IL-6 水平的异常升高则有利于基底细胞癌 (BCC) 的发生。Huang 等^[34]发现槟榔碱能减少上皮癌细胞 IL-6 水平,提高肿瘤抑制因子 p53 的水平,从而诱导细胞周期阻滞,预防 BCC 的发生。

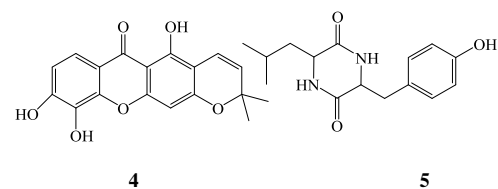


图 2 槟榔中其他活性成分

Fig. 2 Other active ingredients of *A. catechu*

1.7 抗病原微生物作用

槟榔对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等均有抑制作用,槟榔碱是其主要活性成分。鸡胚实验发现槟榔具有抗流感病毒作用,槟榔水提液对许兰氏黄癣菌等皮肤真菌均有一定的抑制作用^[20]。槟榔对内氏放线菌 WVU627、变形链球菌 SB179 的生长和产酸均具有一定的抑制作用^[35-36]。槟榔对牙龈卟啉菌 *Porphyromonas gingival* 和福赛类杆菌 *Bacteroides forsythus* 有明显的抑菌作用,最小抑菌浓度分别为 31.17、15.60 g/L^[37]。槟榔提取液对粘性放线菌 ATCC19246 的生长有抑制作用,但对其产酸作用不明显^[38]。张兴等^[39]首次从槟榔果实中分离鉴定得到酚类化合物巴西红厚壳素,

发现其对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和金黄色葡萄球菌均有明显抑制作用, 抑菌圈直径均为 9 mm。刘文杰等^[40]采用平板打孔法研究了槟榔碱的抑菌作用, 发现槟榔碱对金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、蜡状芽孢杆菌、大肠杆菌均具有抑制作用, 最低抑菌浓度分别为 12.25、6.25、50、50 mg/mL, 而对酿酒酵母、黑曲霉、根霉 3 种真菌完全无抑制作用, 提示槟榔在开发益齿抗菌产品上有巨大潜力。黄玉林等^[41]研究发现槟榔提取物对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌有显著的抗菌作用, 最大抑菌圈直径分别为 11、15 mm。李忠海等^[42]探讨了槟榔不同提取物/萃取物在小鼠体内的抗菌作用, 发现槟榔粗提物及萃取部位均具有不同程度的抑菌效果, 尤以粗提物、醋酸乙酯部分及水部分效果较好。

1.8 对泌尿系统作用

邱小青等^[43]观察了不同浓度槟榔水提物对大鼠膀胱逼尿肌肌条收缩活动的影响, 结果发现不同浓度槟榔水提物均可显著增加大鼠膀胱肌条张力、收缩波平均振幅, 并存在剂量依赖效应, 而槟榔所诱导的肌张力增加、平均振幅增加能被阿托品、异搏定所阻断, 酚妥拉明、六烃季胺与消炎痛可部分阻断槟榔诱导的大鼠肌张力增加, 但对平均振幅没有影响, 提示槟榔兴奋大鼠逼尿肌肌条主要作用于胆碱能 M 受体、细胞膜 L 型 Ca^{2+} 通道, 部分作用也可能与胆碱能 N 受体、肾上腺素能 α 受体和前列腺素合成有关。

2 槟榔毒性成分与毒理机制

2.1 急性毒性

刘书伟等^[44]进行了药用槟榔(槟榔仁)小鼠的经口急性毒性实验, 结果发现槟榔仁压榨原液干物质的半数致死量(LD_{50})为 1.349 g/kg, 95%可信限区间为 1.152~1.580 g/kg, 按毒性分级标准属于低毒物质。邹霞辉等^[45]研究药用槟榔提取物(1 g 提取物相当于槟榔原药材的 20 g)的小鼠经口急性毒性, 发现小鼠 ig 给予槟榔提取物 30 min 后开始出现流涎、汗出、颤抖、头朝上、呼吸困难、大便不成形等中毒现象, 且剂量越大, 中毒症状越明显, LD_{50} 为 3.67 g/kg, 95%置信区间为 3.28~4.12 g/kg, 提示槟榔中毒反应表现在腺体分泌增加及消化和呼吸系统症状。

2.2 口腔黏膜下纤维性变毒性

槟榔可促进口腔上皮细胞凋亡, 上皮层逐渐变薄、萎缩, 最终导致口腔黏膜下纤维性变, 槟榔碱

是其主要毒性成分。高义军等^[46]观察了不同浓度槟榔碱对体外培养人口腔黏膜角质形成细胞的影响, 结果发现槟榔碱 60、90、120 $\mu\text{g/mL}$ 干预 24 h 后细胞凋亡率显著提高, 而槟榔碱 30 g/mL 作用不明显; 槟榔碱 60 $\mu\text{g/mL}$ 作用 24 h 时细胞凋亡最明显, 作用 36 h 后凋亡率无显著变化。李明等^[47]观察了不同浓度槟榔碱对人永生表皮细胞 Hacat 的影响, 发现槟榔碱 50~125 mg/L 能够促进 Hacat 细胞凋亡, 且存在剂量依赖性, 提示槟榔碱能促进上皮细胞凋亡, 致使上皮细胞增生不足, 最终导致上皮层逐渐萎缩。李明等^[48]研究发现槟榔碱能通过抑制 Hacat 细胞周期蛋白(cyclin D1) mRNA 转录和蛋白的表达, 将上皮细胞分裂周期阻滞在 G_1/S 期, 从而抑制细胞增殖, 随着细胞的减少, 上皮层逐渐变薄、萎缩, 最终导致口腔黏膜下纤维性变(OSF)。张睿等^[49]分别以槟榔碱 25、50、75、100、125 $\mu\text{g/mL}$ 干预 Hacat 细胞 24 h, 结果发现随着槟榔碱质量浓度的增加, 细胞凋亡相关蛋白 Caspase-3、Caspase-8 蛋白表达量逐渐增加, 细胞内 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)表达受到抑制, 提示槟榔碱诱导上皮细胞凋亡的机制可能是通过上调 Bax 蛋白和抑制 Bcl-2 蛋白的表达, 进而导致上皮萎缩, 最终诱导 OSF 发生。

2.3 肝肾毒性

槟榔对肝肾功能具有一定的损伤作用, 槟榔碱是其主要毒性成分。古桂花等^[50]研究发现槟榔仁提取物、槟榔碱(0.25、1 g/L)均可诱导小鼠肝脏功能指标异常、组织形态发生病理变化, 使肝细胞凋亡率显著增加, 提示槟榔碱具有肝脏毒性, 其毒性可以通过促进肝细胞凋亡而产生。Chou 等^[51]发现槟榔碱能够诱导肝细胞发生凋亡, 将肝细胞有丝分裂阻滞在 G_0/G_1 期。Yashmin 等^[52]ig 给予小鼠 2 g/L 的槟榔提取液 24 周, 采用电子显微镜观察肝脏结节中的细胞器超微结构, 结果发现细胞核形态和异染色质发生改变, 细胞核体积减小, 异染色质聚集, 产生大量的自噬囊泡, 粗面内质网扩张和中断, 不规则的线粒体嵴扩张, 线粒体数量和体积都在减小, 提示槟榔能诱导肝细胞超微结构发生病理变化。曾薇等^[53]制备了槟榔碱(5、10、20 g/kg)诱导的小鼠肾损伤模型, 发现槟榔碱各剂量组小鼠肾脏的相对质量未发生显著性变化, 但肾组织形态出现不同程度的病理变化, 血清肾功能生化指标肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)及 BUN/Cr 值亦有显著性升高, 提示槟榔碱对肾脏具有一定的损害作用。

2.4 生殖毒性

槟榔有生殖毒性, 槟榔碱、槟榔次碱、去甲基槟榔次碱是其主要毒性成分。高文平等^[54]将 50 例正常男性精子分别与 10、50、100 mg/L 槟榔碱溶液共同孵育 0.5、1、2 h 后, 结果发现随着槟榔碱浓度的增加和孵育时间的延长, 精子运动能力逐渐降低。Peng 等^[55]将槟榔碱与斑马鱼胚胎共同孵育, 当质量浓度由 10 mg/L 增至 400 mg/L 时, 胚胎孵化率、存活率显著下降, 表现为胚胎运动活动量降低, 生长迟缓, 提示槟榔对胚胎的发育具有阻滞作用。胡怡秀等^[56]观察了槟榔对小鼠精子的影响, 结果发现槟榔水提物 3.75 g/kg 可显著降低小鼠精子数量, 槟榔水提物 7.5、15 g/kg 还可使小鼠精子活动显著减少, 而槟榔水提物 7.5、3.75 g/kg 增加了小鼠精子畸形率, 主要以无钩、不定形与胖头精子数量增加为主, 提示槟榔可影响雄性小鼠生殖功能。胡怡秀等^[57]研究了槟榔对雄性小鼠生育能力的影响, 分别 ig 给予小鼠槟榔提取物 3.75、7.5、15 g/kg 共 60 d, 小鼠受孕率分别为 50%、80%、100%, 提示槟榔对雄性小鼠生育力具有一定影响。刘书伟等^[58]探索槟榔不同部位水提液对小鼠精子的影响, 结果发现槟榔皮、全槟榔、槟榔仁水提液均可显著提高小鼠精子畸形率, 且槟榔仁>全槟榔>槟榔皮。Sinha 等^[59]研究发现槟榔碱能诱导雄性小鼠精子产生畸形, 还能使小鼠精子内 DNA 不规则合成。Yuan 等^[60]研究报道槟榔果提取物使雄性小鼠精子数量减少, 精子活动率降低, 精子畸形率升高, 且作用强度为槟榔碱>槟榔次碱>去甲基槟榔次碱。Liu 等^[61]研究发现槟榔碱可以减少胚胎着床数量, 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。

2.5 神经毒性

槟榔碱对神经系统具有一定的毒性, 槟榔碱是其主要毒性成分。Gilani 等^[62]报道发现槟榔除了拟胆碱作用, 还具有抑制胆碱酯酶作用, 胆碱酯酶对乙酰胆碱特异性较高, 能水解乙酰胆碱, 槟榔碱这种抑制作用将作用于神经系统而产生相应的作用。Shih 等^[63]研究发现, 槟榔碱 50~200 $\mu\text{mol/L}$ 能通过增加活性氧 (ROS) 水平而诱导产生氧化应激反应和降低抗氧化能力, 进而产生神经毒性, 且高浓度的槟榔碱能导致神经元细胞凋亡, 进一步增加神经毒性。槟榔碱能破坏神经元细胞内的氧化还原之间的平衡, 而 ROS 是在大脑皮质神经元中产生, 在中

枢神经疾病中起着关键作用^[64]。

2.6 免疫抑制毒性

Chang 等^[65]采用槟榔提取物对人外周血单核细胞进行孵育, 结果提示槟榔提取物可促进环氧化酶-2 (COX-2)、IL-1 α 和前列腺素 E₂ (PGE₂) 的分泌, 进而抑制免疫系统, 促进肿瘤的发生发展^[66-67]。Chang 等^[68]报道槟榔提取物能促使先天免疫反应中脂多糖增多, 从而抑制白细胞恢复, 进一步影响免疫细胞的功能。

3 槟榔临床用药注意事项

3.1 辨证施药

槟榔宜用于初痢, 不可用于久痢。如《本草新编》^[69]记载: “槟榔虽可治痢, 亦只宜于初起, 而不宜于久痢也……痢久则肠中无积秽之存, 若仍如初痢之治法, 则虚者益虚, 而痢者益痢矣, 是久痢断不可用槟榔也”。

3.2 合理配伍

槟榔不宜与陈皮、青蒿配伍使用。如《食性本草》^[70]记载: “橙子, 暖, 无毒。行风气, 发虚热, 疗瘕气, 发瘕病, 杀鱼虫毒。不与槟榔肉同食, 发头旋、恶心”。《饮食须知》^[71]云: “橙皮, 味苦辛性温……勿同槟榔食”。《食鉴本草》^[72]提及: “(橙皮) 多食伤肝。与槟榔同食。头旋恶”。邹霞辉等^[73]分别观察了槟榔溶液、青蒿溶液、槟榔青蒿混合液毒性, 发现槟榔 LD₅₀ 值为 3.67 g/kg, 青蒿的最大耐受量为 15.52 g/kg, 而槟榔与青蒿的混合液对实验小鼠呈明显的毒性作用, 提示青蒿配伍槟榔可增加槟榔毒性。

3.3 药有禁忌

槟榔损泻真气, 年老之人、体虚之人慎服。如《本草蒙筌》^[74]记载: “槟榔服之, 苦以破滞气, 辛以散邪气。久服则损真气, 多服则泻至高之气”。《本草求真》^[75]云: “若虚人服之。最属可危”。《本经逢原》^[76]提及: “槟榔性沉重, 泄有形之积滞……惟虚胀禁用, 以其能泄真气也”。《名医别录》^[77]记载: “槟榔性能坠诸气, 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”。服用槟榔亦有饮食禁忌, 如《本草纲目拾遗》^[78]记载: “忌食鸡、羊、牛、蛋白、扁豆半月……忌三日荤油”。槟榔具有肝、肾毒性, 故肝肾功能不全者慎用。槟榔具有神经毒性, 有诱发帕金森综合征报道, 帕金森病患者慎用。槟榔具有生殖毒性, 备孕患者禁用或慎用。

3.4 严控量程

槟榔不宜超剂量使用,不宜超疗程使用。《中国药典》2015 年版槟榔项下规定“用量 3~10 g; 驱绦虫、姜片虫 30~60 g”。严国维等^[79]报道 15 岁女性患者因钩虫感染服用中药槟榔煎剂驱虫,首次空腹口服 60 g 槟榔煎剂后,即出现上腹不适、恶心、呕吐、流涎、出汗、血压升高,提示槟榔在驱虫时剂量较大(30~60 g),容易发生不良反应。颌立文^[80]报道 3 岁患儿因大便秘结 2 d 内共服槟榔四消丸 3 丸,第 3 日上午出现血尿,该药成人日服 1 丸,患儿 2 d 内服 3 丸,可能由槟榔四消丸中槟榔超量程服用引发蓄积中毒所致。

4 思考与讨论

槟榔是临床常用中药之一,同时也是我国重要的食品之一,有着较高的药用价值和经济价值。近年来,食用槟榔致口腔癌事件频发报道,此外,食用槟榔还可诱发肝硬化、脑梗死、严重过敏、胃食管黏膜损伤等^[81-84]。流行病学研究结果显示,嚼食槟榔与口腔鳞状细胞癌的发生密切相关,84.4%的嚼食槟榔者患有口腔黏膜病变,远高于不嚼食槟榔的 37.2%^[85-87]。虽然药用槟榔与食用槟榔主要成分均为槟榔碱,但药用槟榔的安全性远高于食用槟榔,区别如下:①药用部位各异。食用槟榔主要为幼果、果壳;药用槟榔则为槟榔成熟果仁。②炮制方法不同。食用槟榔用石灰水浸制,加用香精、香料等辅料,有强碱性、刺激性,对口腔黏膜有严重的化学性损伤;而药用槟榔经过炮制、提取、除杂等处理以减毒,对口腔黏膜无化学性损伤。③服用方式不同。食用槟榔在口中长时间咀嚼,对口腔黏膜有强而持久的机械性损伤及化学性损伤,常可引起黏膜下纤维化、白斑等癌前病变,进而恶变为口腔癌;药用槟榔是吞服,一饮而进,不会对口腔局部造成损伤。④服用疗程不同。食用槟榔长期食用,甚至终生食用,易形成对口腔黏膜造成损伤,时间过久,就造成对口腔黏膜的恶性刺激,进一步恶化就是口腔癌;药用槟榔的疗程一般为 7~14 d,不会引起蓄积中毒、慢性损害及癌前病变。⑤服用剂量不同。食用槟榔用量很大,无剂量限制。药用槟榔有剂量限制,《中国药典》2015 年版规定槟榔每日限量为 3~10 g,驱绦虫、姜片虫时,剂量为 30~60 g,用量较小,一般不会引起急性中毒。⑥服用人群不同。食用槟榔无适应症、禁忌症等限制,男女老少,健康人与患者皆可食用;而药用槟榔有适应症、禁忌症

等限制。目前,关于槟榔的药理毒理研究还不够深入,尚未见食用槟榔与药用槟榔的安全性对比研究,而关于槟榔“量-毒-效”关联关系研究尚未见报道,有待进一步深入研究,促进槟榔临床安全合理应用。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 侯文珍, 杨 乐, 马长华, 等. 基于中医药古籍的槟榔安全性及风险因素分析 [J]. 中国药物警戒, 2016, 13(10): 606-608.
- [3] 张秉成. 张效霞校注. 本草便读 [M]. 北京: 学苑出版社, 2010.
- [4] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [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): 123-125.
- [6] 孙 娟, 曹立幸, 陈志强, 等. 中药槟榔及其主要成分的药理和毒理研究概述 [J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(6): 1143-1146.
- [7] 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): 189-191.
- [8] 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 Inter*, 2008, 52(1): 376-383.
- [9] 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, doi: 10.1142/S0192415X13500584.
- [10] Molinengo L, Fundaro A M, Cassone M C. Action of a chronic arecoline administration on mouse motility and on acetylcholine concentrations in the CNS [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1988, 40(11): 821-822.
- [11] Lim D Y, Kim I S. Arecoline inhibits catecholamine in release from perfused rat adrenal gland [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2006, 27(1): 71-79.
- [12] Chu N S. Effects of betel chewing on the central and autonomic nervous systems [J]. *J Biomed Sci*, 2001, 8(3): 229-236.
- [13] 刘东林, 王小莹, 杨 冰, 等. 槟榔药理毒理研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14): 2273-2275.
- [14] 赵文爱, 李泽民, 王伯霞. 槟榔与白胡椒对猪囊尾蚴形态学改变的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2003, 12(3): 237-238.
- [15] 查传龙, 陈光裕, 吴美娟. 槟榔厚朴等对肝吸虫作用的体外观察 [J]. 南京中医学院学报, 1990, 6(4): 34-37.
- [16] 李 泱, 夏国瑾, 姚伟星, 等. 低浓度槟榔碱对钉螺足

- 距平滑肌收缩和对豚鼠心室肌细胞钙内流作用的实验研究 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2000, 12(2): 94-96.
- [17] 李连闯, 赵 玺, 代立梅, 等. 槟榔的研究进展 [J]. 科技创新与应用, 2016(24): 64.
- [18] 郑虎占. 中药现代研究与应用 [M]. 北京: 学苑出版社, 1999.
- [19] Green P W C, Simmonds M S J, Blaney W M. Toxicity and behavioural effects of dietborne alkaloids on larvae of the black blowfly, *phormiargina* [J]. *Med Veter Entomol*, 2002, 16(2): 157-160.
- [20] 申秀丽, 段亮亮. 槟榔的化学成分及药理研究进展 [J]. 宜春学院学报, 2009, 31(2): 95-97.
- [21] 邹百仓, 魏兰福, 魏睦新. 槟榔对功能性消化不良模型大鼠胃运动的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2003, 11(1): 6-8.
- [22] 倪依东, 王建华, 王汝俊. 槟榔及槟榔碱对胃肠作用的对比研究 [J]. 中药药理与临床, 2004, 20(2): 11-12.
- [23] 杨颖丽, 程 昉, 王慧玲, 等. 槟榔对动物胃肠功能的影响 [J]. 西北师范大学学报: 自然科学版, 2002, 38(1): 61-63.
- [24] 杜志敏, 万新祥, 伍爱婵, 等. 槟榔碱对离体肠自发性蠕动的的影响 [J]. 解放军医学高等专科学校学报, 1999, 27(2): 10-11.
- [25] 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.
- [26] 韩继超. 槟榔次碱对未孕大鼠离体子宫平滑肌运动的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(2): 379-380.
- [27] 郑雪凌. 槟榔碱对未孕大鼠离体子宫平滑肌运动的影响 [J]. 山东商业职业技术学院学报, 2006, 6(4): 90-92.
- [28] 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): 535-539.
- [29] 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.
- [30] 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): 2780-2783.
- [31] 袁列江, 李忠海, 郑锦星. 槟榔提取物对大白鼠血脂调节作用的研究 [J]. 食品科技, 2009, 34(2): 188-192.
- [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): 511-514.
- [33] 蒋 志, 陈其城, 曹立幸, 等. 槟榔及其活性物质的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(11): 1684-1687.
- [34] 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): 199-207.
- [35] 黄正蔚, 周学东, 肖 悦, 等. 部分天然药物对内氏放线菌生长和产酸影响的体外研究 [J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2002, 12(1): 4-7.
- [36] 肖 悦, 刘天佳, 黄正蔚, 等. 天然药物对血链球菌生长和产酸影响的体外研究 [J]. 中国微生物学杂志, 2001, 13(5): 30-32.
- [37] 黄冰冰, 樊明文, 杨祥良, 等. 中草药对牙周病菌生长的影响 [J]. 第四军医大学学报, 2003, 24(5): 424-426.
- [38] 肖 悦, 刘天佳, 黄正蔚, 等. 天然药物对粘性放线菌生长和产酸影响的体外研究 [J]. 华西医科大学学报, 2002, 33(2): 253-255.
- [39] 张 兴, 梅文莉, 曾艳波, 等. 槟榔果实的酚类化学成分与抗菌活性的初步研究 [J]. 热带亚热带植物学报, 2009, 17(1): 74-76.
- [40] 刘文杰, 孙爱东. RSM 法优化提取槟榔中槟榔碱及其抑菌活性研究 [J]. 浙江农业科学, 2012, 1(6): 847-852.
- [41] 黄玉林, 袁腊梅, 兰淑惠, 等. 槟榔提取物抗菌活性的研究 [J]. 食品科技, 2009, 34(1): 202-204.
- [42] 李忠海, 钟海雁, 郑锦星, 等. 槟榔提取物在小白鼠体内的抑菌作用 [J]. 食品与机械, 2007, 23(5): 81-83.
- [43] 邱小青, 张英福, 瞿颂义, 等. 槟榔对大鼠逼尿肌条运动的影响 [J]. 中成药, 2000, 22(2): 47-49.
- [44] 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.
- [45] 邹霞辉, 李 超, 韩丽萍, 等. 槟榔与青蒿配伍增毒的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(11): 2608-2609.
- [46] 高义军, 凌天膈, 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): 624-627.
- [47] 李 明, 彭解英, 吴颖芳, 等. 槟榔碱诱导上皮细胞凋亡 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2011, 31(4): 282-285.
- [48] 李 明, 彭解英, 周中苏, 等. 槟榔碱诱导上皮细胞cyclinD1表达下调 [J]. 口腔医学研究, 2014, 30(1): 17-20.
- [49] 张 睿, 李 明, 彭解英, 等. 槟榔碱诱导上皮细胞凋亡相关蛋白caspase-3, 8, 9, Bcl-2和Bax的表达 [J]. 临床口腔医学杂志, 2014, 30(2): 75-78.
- [50] 古桂花, 曾 薇, 胡 虹, 等. 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): 56-59.
- [51] 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.
- [52] Yashmin C, Rajeshwar N S. Ultrastructural alterations in liver of mice exposed chronically and transgenerationally to aqueous extract of betel nut: Implications in betel nut-induced carcino-genesis [J]. *Microsc Res Techniq*, 2010, 73(5): 530-539.
- [53] 曾 薇, 古桂花, 李建新, 等. 槟榔碱的肾毒性实验研

- 究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(6): 6-8.
- [54] 高文平, 杨大坚, 胡四琴, 等. 槟榔碱对人体外精子运动能力的影响 [J]. 中国药房, 2010, 21(11): 967-969.
- [55] Peng W H, Lee Y C, Chau Y P, *et al.* Short-term exposure of zebrafish embryos to arecoline leads to retarded growth, motor impairment, and somite muscle fiber changes [J]. *Zebrafish*, 2015, 12(1): 58-70.
- [56] 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): 40-42.
- [57] 胡怡秀, 臧雪冰, 胡余明, 等. 槟榔对雄性小鼠生育能力的影响 [J]. 实用预防医学, 1999, 6(3): 172-173.
- [58] 刘书伟, 王 燕, 胡劲召. 槟榔不同部位水提液对小鼠生理指标的影响 [J]. 中国畜牧兽医, 2016, 43(10): 2648-2654.
- [59] 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.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] Gilani A H, Ghayur M N, Saify Z S, *et al.* Presence of cholinomimetic and acetyl choline-terase inhibitory constituents in betel nut [J]. *Life Sci*, 2004, 75(20): 2377-2389.
- [63] Shih Y T, Chen P S, Wu C H, *et al.* Arecoline, a major alkaloid of the areca nut, causes neurotoxicity through enhancement of oxidative stress and suppression of the antioxidant protective system [J]. *Free Rad Biol Med*, 2010, 49(10): 1471-1479.
- [64] Sorce S, Krause K H. NOX enzymes in the central nervous system: From signaling to disease [J]. *Antioxid Redox Sign*, 2009, 11(10): 2481-2504.
- [65] Chang L Y, Wan H C, Lai Y L, *et al.* Areca nut extracts increased the expression of cyclooxygenase-2, prostaglandin E2 and interleukin-1 α in human immune cells via oxidative stress [J]. *Arch Oral Biol*, 2013, 58(10): 1523-1531.
- [66] Coussens L M, Werb Z. Innate inflammation and cancer [J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 860-867.
- [67] Theresa L, Whiteside, Edwin K J. Adenosine and prostaglandin E2 production by human inducible regulatory T cells in health and disease [J]. *Front Immunol*, 2013, 4(1): 212-220.
- [68] Chang L Y, Lai Y L, Yu T H, *et al.* Effects of areca nut extract on lipopolysaccharides enhanced adhesion and migration of human mononuclear leukocytes [J]. *J Periodontol*, 2014, 86(6): 860-867.
- [69] 陈士铎. 柳 璇, 宋白杨, 校注. 本草新编 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011.
- [70] 孟 诜. 尚志钧辑校. 食性本草 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2003.
- [71] 贾 铭. 周德生校订. 饮食须知 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2014.
- [72] 费伯雄. 周德生校订. 食鉴本草 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2014.
- [73] 邹霞辉, 李 超, 韩丽萍, 等. 槟榔与青蒿配伍增毒的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(11): 2608-2609.
- [74] 陈嘉谟. 陆 拯, 赵法新, 校注. 本草蒙筌 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2013.
- [75] 黄官绣. 王淑民校注. 本草求真 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1997.
- [76] 张 璐. 赵小青校注. 本经逢原 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1996.
- [77] 陶弘景. 尚志钧辑校. 名医别录 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986.
- [78] 赵学敏. 本草纲目拾遗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1983.
- [79] 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.
- [80] 颜立文. 槟榔四消丸引起血尿 1 例 [J]. 实用中医内科杂志, 2000, 14(3): 16-17.
- [81] 俸世林. 槟榔致严重过敏 2 例 [J]. 中国医疗前沿, 2007, 2(8): 115.
- [82] 陶则伟. 槟榔诱发桥脑梗死 1 例 [J]. 急诊医学, 1999, 8(6): 385.
- [83] 雷 雨, 李儒贵, 雷飞飞, 等. 长期咀嚼槟榔导致肝硬化 1 例 [J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2018, 10(3): 94-96.
- [84] 王 艳, 郑耀丽, 阴赫宏, 等. 嚼服槟榔引起急性胃食管黏膜损伤 1 例 [J]. 中国医刊, 2014, 49(10): 20-21.
- [85] Feng C H, Lu C Y. A new matrix for analyzing low molecular mass compounds and its application for determination of carcinogenic areca alkaloids by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry [J]. *Anal Chim Acta*, 2009, 649(2): 230-235.
- [86] Ko Y C, Huang Y L, Lee C H, *et al.* Betel quid chewing, cigarette smoking and alcohol consumption related to oral cancer in Taiwan [J]. *J Oral Pathol Med*, 1995, 24(10): 450-453.
- [87] Yen A M, Chen S C, Chen T H. Dose-response relationships of oral habits associated with the risk of oral pre-malignant lesions among men who chew betel quid [J]. *Oral Oncol*, 2007, 43(7): 634-638.