

· 综述 ·

槟榔毒性机制的研究进展

李习雄, 胡冠英, 张三印*

(成都中医药大学基础医学院, 成都 611137)

[摘要] 通过查阅近年来国内外槟榔相关研究文献,对槟榔的毒性机制进行分析、总结,为进一步研究槟榔的毒性机制提供参考。通过研究发现,咀嚼槟榔可导致口腔黏膜下纤维性变,对人和其他动物具有生殖系统毒性,可增加患肝硬化和肝细胞癌的风险,降低机体免疫系统功能,产生神经系统毒性,且能导致心血管、内分泌等疾病。近年来,槟榔的毒性作用引起国内、外众多学者的注意,且其毒性机制作用的研究取得了一定的进展,但其毒性详细机制至今尚未阐明。对近几年来槟榔毒性机制的研究作一综述,有利于对槟榔进行更科学、健康的开发利用。

[关键词] 槟榔; 毒性; 机制

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)19-0212-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015190212

Research Progress of Toxicity Mechanism of Arecae Semen LI Xi-xiong, HU Guan-ying, ZHANG San-yin*
(School of Basic Medical Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

[Abstract] To analyze and summarize the toxicity mechanism of Arecae Semen based on related domestic and abroad literatures on Arecae Semen these years, and provide reference for the further study of Arecae Semen. Through research, we find that chewing Arecae Semen can lead to oral submucous fibrous changes. Meanwhile, it also can cause reproductive system toxicity for people and other animal, increase risk for cirrhosis and hepatocellular carcinoma, reduce the body's immune system function, produce nervous system toxicity and has a relationship with cardiovascular and endocrine disease. In recent years, the toxic effects of Arecae Semen have drawn much attention from many scholars at home and abroad, and the research of toxicity mechanism has achieved much progress. However, the detailed mechanism of toxicity has not been clarified so far. The summary of the researches on toxicity mechanism of Arecae Semen in recent years is conducive to more scientific and healthier development and utilization of Arecae Semen.

[Key words] Arecae Semen; toxicity; mechanism

槟榔是棕榈科植物槟榔 *Areca catechu* 的干燥成熟种子,主要分布在中非和东南亚,如印度、巴基斯坦、斯里兰卡、印度尼西亚、泰国、越南等国家,我国海南、台湾、广西等省也有栽培。其味苦、辛,性温,归胃、大肠经,功效为杀虫消积、降气、行水等,主治人体肠道寄生虫、食积腹痛、久痢久泻、脚气肿痛、水肿胀满及疟疾等^[1],是我国著名的“四大南药”之一,长期被广泛的应用于临床。

槟榔含有多种化学成分,主要包括生物碱、油脂和鞣质等^[2],但目前对槟榔的研究主要集中在生物碱之一的槟榔碱方面,对其他成分研究较少。Huang^[3]等采用高效液相色谱

法,对新鲜槟榔果中的生物碱含量进行测定,测得槟榔碱、槟榔次碱、去甲基槟榔碱和去甲基槟榔次碱的含量分别为0.3%~0.63%,0.31%~0.66%,0.03%~0.06%,0.03%~0.06%。郭志凯等^[4]报道槟榔果实的脂溶性成分主要为棕榈酸(25.53%),肉豆蔻酸(13.33%),亚油酸(7.67%)和油酸(16.01%)等脂肪酸。人在嚼食槟榔时能产生轻微的兴奋性和欣快感,长期嚼食将导致一定的成瘾性,过量嚼食会引起不同程度的毒性反应。近十几年国内外众多学者对槟榔的毒性做了大量的研究,但其毒性详细机制至今尚未阐明,现将有关槟榔毒性机制的研究综述如下。

[收稿日期] 20150119(011)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81373969)

[第一作者] 李习雄,硕士,从事中西医结合基础研究,Tel:18782952082,E-mail:244291643@qq.com

[通讯作者] *张三印,博士,硕士生导师,从事中西医结合基础研究,Tel:028-61800158,E-mail:tczmzy@126.com

1 口腔黏膜下纤维性变毒性机制

口腔黏膜下纤维性变(oral submucous fibrosis, OSF)是一种潜在的慢性进行性具有癌变可能的疾病,临床上的表现取决于检查时疾病所处的阶段,以口腔、咽和食道黏膜下胶原堆积为主要病理特征的纤维化疾病,临床上常表现为进刺激性食物疼痛、不同程度的进行性张口受限、吞咽困难等症状^[5]。OSF 与咀嚼槟榔关系密切,咀嚼槟榔者发生 OSF 的危险是不咀嚼槟榔者的 32 ~ 109.6 倍^[6]。

高义军等^[7]以不同浓度的槟榔碱以及在不同时间点处体培养的人口腔黏膜角质形成细胞,在荧光显微镜下观察细胞凋亡形态学改变并计算凋亡率。结果显示槟榔碱能以一定时间和浓度依赖方式诱导培养的口腔黏膜角质形成细胞发生凋亡,其凋亡率较正常对照组明显增高($P < 0.05$),其中质量浓度 60, 90, 120 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 组凋亡最明显, 60 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 槟榔碱在不同时间诱导其凋亡,作用 24 h 时细胞凋亡最明显。可以推测口腔黏膜角质形成细胞凋亡异常可能是 OSF 的重要发病机制之一。李明等^[8]以质量浓度为 50, 75, 100, 125 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 槟榔碱刺激上皮细胞,发现随着剂量的升高上皮细胞凋亡数量逐渐增加,具有一定的剂量依赖性。槟榔碱诱导上皮细胞凋亡造成了上皮细胞增生不足,最终导致上皮层逐渐出现萎缩。李明等^[9]进一步研究,发现槟榔碱能通过降低上皮细胞周期蛋白(cyclin D1) mRNA 转录和蛋白的表达,将上皮细胞分裂周期阻滞在 G₁/S 期,影响上皮细胞增殖,随着上皮细胞的减少,上皮层变薄、萎缩,最终导致 OSF。张睿等^[10]报道以不同浓度槟榔碱刺激上皮细胞,胞内 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)表达受到明显抑制, Bax 在槟榔碱质量浓度为 125 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,可见表达明显上调。说明槟榔碱诱导上皮细胞凋亡的机制可能是通过改变上调 Bax 和抑制 Bcl-2 的表达,最终导致上皮萎缩,参与 OSF 的发生发展。

还有人报道槟榔碱能通过影响口腔黏膜成纤维细胞和微丝骨架的形态和分布,从而导致成纤维细胞胶原吞噬能力发生改变,为 OSF 发病过程中的重要作用机制^[11]。Li X 等^[12]将口腔角化细胞经过槟榔碱预处理后和成纤维细胞共同培养设为预处理组,而没有经过槟榔碱预处理的口腔角化细胞和成纤维细胞共同培养设为未处理组,发现预处理组较未处理组产生更多的可溶性胶原蛋白。而 OSF 的一个最重要的组织病理学变化就是胶原蛋白在口腔黏膜下层组织的沉积^[13],说明在口腔角化细胞和成纤维细胞共同作用下槟榔碱促进成纤维细胞分泌更多的胶原蛋白。Moutasim K A^[14]等在对 41 例 OSF 患者检查时发现 22 例患者整联蛋白 $\alpha_v\beta_6$ 显著上调($P < 0.001$),而体外研究发现槟榔碱能剂量依赖性上调 $\alpha_v\beta_6$ 的表达,并促进角质化细胞的迁移,具有恶变的可能性。

2 生殖毒性机制

有报道称孕妇嚼食槟榔导致流产、早产和新生儿体重过低等不良妊娠的患病率较未嚼食槟榔高^[15]。Yang M S 等^[16]曾调查 1 264 个新生儿,通过比较长期咀嚼槟榔和不咀

嚼槟榔的孕妇产下的婴儿生理特征,发现长期咀嚼槟榔的孕妇产下的婴儿平均体重、身高分别减少 89.54 g 和 0.43 cm,男婴出生率降低,存在显著性差异($P < 0.05$),且这种差异在咀嚼槟榔的同时还伴随有烟草和乙醇的摄入时更突出。高文平等^[17]将 50 例正常男性精子与不同质量浓度的槟榔碱溶液(10, 50, 100 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)共同孵育 0.5, 1, 2 h 后,用计算机辅助精子分析系统对精子活率, a + b 级运动精子百分率、曲线运动速度、直线运动速度进行检测,发现随着槟榔碱浓度的增加和孵育时间的延长,正常男性体外精子运动能力逐渐降低。Peng W H 等^[18]发现在短期 4 ~ 24 h 内用槟榔碱对斑马鱼胚胎进行孵育,随着槟榔碱的质量浓度由 10 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 增至 400 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$,斑马鱼胚胎的孵化率和存活率显著下降,生长迟缓,运动活动量降低,结果显示槟榔存在胚胎发育阻滞。

研究发现,长期咀嚼槟榔的健康人,在咀嚼槟榔后血压、心率和颈动脉血流量都发生改变。槟榔碱能通过刺激胆碱能神经,使咀嚼者心率加快、舒张压下降以及颈动脉血流量增加等。孕妇在咀嚼槟榔后会出现舒张压下降以及颈动脉血流量增加,进而导致自身血流量相对增加,胎儿供血相对减少,从而影响胎儿的出生体质^[19]。槟榔碱能够通过减少每个肌管中细胞核的数量和抑制 C₂C₁₂ 细胞成肌分化过程中肌细胞生长素和肌球蛋白的生成及信号转导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的激活,而且槟榔碱还能抑制聚集蛋白中乙酰胆碱在肌管中聚集,从而影响新生儿的体重身长^[20-21]。Er kiong Tze 等^[22]取 30 名未嚼食过槟榔的人的正常精液与不同质量浓度槟榔碱(50, 100, 200 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)孵育,发现槟榔碱能够减少精子的运动能力,这可能与槟榔碱导入精子细胞环氧化酶(COX-2)的表达,导致炎症反应于负责运动的鞭毛有关,最终导致精子的运动能力减弱。邓洁等^[23]报道 40 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 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,增高畸形率,并对胎鼠的各项生长发育指标包括身长、体重、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。Wu Pei-Fen 等^[24]发现用槟榔提取液处理小鼠,小鼠体内的丙二醛(MDA)水平与对照组相比升高,且精子数量、活力及抗氧化酶活性下降。精子膜上多为不饱和脂肪酸,容易受自由基过氧化损伤,活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)在这个过程中起着重要的作用,而 MDA 是不饱和脂肪酸过氧化反应的终产物,反应水平的增加将导致 MDA 含量的增加,且降低精子数量和活力^[25]。Chang B E 等^[26]发现以槟榔碱孵育斑马鱼胚胎后,胚胎表现出生长发育迟缓,而在加入如谷胱甘肽(GSH)或者其前体 N-乙酰半胱氨酸(NAC)后,胚胎发育迟缓将被改善。说明槟榔碱影响胚胎发育产生生殖毒性的机制可能是槟榔碱通过耗竭细胞内源性巯基化合物 GSH 或者 NAC。

3 肝脏毒性机制

长期食用槟榔是导致肝癌的危险因素之一,且在很大程度上能加快乙型肝炎病毒(HBV)或丙型肝炎病毒(HCV)携

带者的肝脏病变而患肝癌^[27]。古桂花等^[28]以质量浓度为 $1, 0.25 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的槟榔碱持续灌胃 20 d, 建立诱导肝细胞凋亡的小鼠模型, 以苏木素-伊红 (HE) 染色观察肝组织病理学改变和流式细胞术检测分析小鼠肝细胞凋亡率, 发现肝脏组织损伤明显且小鼠肝脏细胞凋亡率显著升高 ($P < 0.01$), 提出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 Wen Wen^[29]等研究发现以槟榔碱孵育肝细胞, 槟榔碱能诱导肝细胞发生凋亡, 且凋亡的机制是肝细胞的有丝分裂被阻滞在 G_0/G_1 期。Yashmin Choudhury 等^[30]以质量浓度为 $2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的槟榔提取液喂养鼠 24 周, 以透射电子显微镜观察肝脏结节中的细胞器超微结构, 发现核形态和异染色质发生变化, 核被膜破坏, 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, 说明槟榔碱能使肝细胞超微结构改变。Chung Yu Ting 等^[31]以液相色谱/电喷雾电离结合离子阱质谱 (LC/ESI-ITMSⁿ) 和液相色谱/四级杆-飞行时间串联质谱 (LC/QTOF-MS) 合成黄樟素-脱氧鸟苷酸 (safrole-DGMP) 作为参考标准, 用 ^{32}P 标记法检测 28 例肝细胞癌患者体内黄樟素 DNA 加合物的存在, 发现只有 2 名具有超过 10 年槟榔咀嚼史的患者体内存在黄樟素 DNA 加合物。新鲜槟榔果实中含有黄樟素, 在咀嚼槟榔后, 唾液中含有的黄樟素浓度为 $420 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 能与 DNA 发生共价结合, 形成稳定的加合物^[32], 而黄樟素 DNA 加合物在长期咀嚼槟榔的肝癌患者肝组织中被检测到, 更加说明槟榔与肝癌的发病有关^[33]。槟榔碱降低四氯二苯并-p-二恶英 (TCDD) 的毒性主要是通过下调人体肝癌细胞中的芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AHR) 基因的表达而诱导 CYP1A1 的活性, 说明槟榔碱可能参与介导肝脏中 AHR 的代谢而产生肝毒性环境^[34]。

4 免疫抑制毒性机制

大量研究表明, 咀嚼槟榔能对免疫系统产生影响, 降低免疫系统功能。Hung S L 等^[35]发现中性粒细胞在槟榔水提液环境中, 其杀菌和吞噬作用被抑制, 而中性粒细胞在细胞免疫系统中起着十分重要的作用。Wang C C 等^[36]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 IL-2 和干扰素- γ (IFN- γ) 的生成, 增高脾 T 淋巴细胞 ROS 水平, 而 T 细胞抑制作用很有可能与诱导氧化应激有关。Chang 等^[37]以槟榔提取物孵育人外周血单核细胞, 发现槟榔提取物增加了环氧酶 (COX-2), IL-1 α 和前列腺素 E_2 (PGE $_2$) 的分泌。抑制 COX-2 或者促炎细胞因子如 IL-1 α 表达能减少肿瘤的发展^[38], 而增加 PGE $_2$ 的分泌能抑制免疫系统的保护, 促进肿瘤发生的概率^[39]。Chang^[40]报道槟榔提取液能导致先天免疫反应中脂多糖的增多, 抑制白细胞的恢复而影响免疫细胞的功能, 而抽烟将进一步加重免疫细胞的功能损害。

5 神经毒性机制

槟榔对中央和自主神经系统能产生影响, 具有拟交感神经和拟胆碱反应, 提高食用者兴奋性、幸福感、警觉性和反应能力, 这与精神兴奋剂在提高情绪、增加精力等方面相似^[41]。Chiou S S 等^[42]通过测定 20 名健康年轻成年人在咀嚼槟榔 5, 30, 60 min 后心率, 结果显示咀嚼槟榔 5 min 后测试者心率明显升高, 提示咀嚼槟榔能对自主神经系统产生影响。Gilani 等^[43]报道槟榔除了有拟胆碱的作用外, 还具有抑制胆碱酯酶的作用, 而胆碱酯酶能水解乙酰胆碱, 对乙酰胆碱特异性较高, 这种抑制作用将作用于神经系统而产生相应的作用。Shih Yu Tzu 等^[44]研究发现, $50 \sim 200 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 槟榔碱能通过增加 ROS 诱导产生氧化应激反应和降低抗氧化能力产生神经毒性, 而且在较高浓度时, 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氧化还原平衡, 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^[45]。

6 其他

有报告称, 过量的槟榔可以引起急性中毒的症状, 导致呼吸困难、呼吸急促、心动过速、心悸、胸闷、恶心、呕吐甚至昏迷等, 但是大多数情况下, 这种影响是短暂的, 患者的症状可及时缓解^[46]。槟榔碱还可以激活下丘脑-垂体-甲状腺 (HPT) 轴, 促进甲状腺激素的释放, 但大剂量长期使用则能抑制甲状腺素 3 (triiodothyronine 3, T3), 甲状腺素 4 (triiodothyronine 4, T4) 和促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 的分泌, 将会导致甲状腺功能的减退^[47]。槟榔碱在质量浓度为 $100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时较空白组更能促进嗜酸性粒细胞趋化因子 1 (eotaxin 1) 的释放, 与哮喘之间存在密切的联系^[48]。槟榔碱还具有抑制高密度脂蛋白受体的表达和低密度脂蛋白的吸收, 从而增加动脉粥样硬化及其拟副交感神经效应导致的冠状动脉痉挛的概率^[49]。

7 结语和展望

近年来, 咀嚼槟榔人数在不断增加, 范围不断扩大, 其毒性几乎涉及人体全部组织器官, 但其毒性详细机制和在体内产生毒性反应过程中起主要作用的具体化学成分还不够明确, 而目前槟榔在临床上被广泛应用, 且国内外对其研究多集中于其药理作用上, 如抗肿瘤、镇痛、消炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化和对消化系统的作用上。因此对槟榔毒理机制进行更加深入研究很有必要, 不仅具有重要的理论和临床意义, 且也可为开发槟榔的食用、药用产品提供一定的参考。槟榔的作用复杂, 应从槟榔的化学成分、药理、毒理和临床安全性等方面作进一步深入研究, 扬长避短, 将槟榔更科学、健康的开发利用, 需要解决下面几个问题: ①明确槟榔及其成分的作用途径及其在体内的作用过程。②改善槟榔的加工生产工艺, 可添加相关物质以减少其毒性的发生。③由于槟榔有效成分是经咀嚼后由口腔黏膜进入组织, 动物模型的建立是需要解决的难题。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北

- 京:中国医药科技出版社,2010:342-343.
- [2] 何细新,李亚军,胡小鹏,等. 槟榔壳中三萜及蒽醌类成分的分离与结构鉴定[J]. 中药新药与临床药理, 2010,6(21):634-636.
- [3] Huang J L, Michael J. High-performance-guid chromatographic determination of the alkaloids in betel nut[J]. J Chromatogr,1989,475(2):447-450.
- [4] 郭志凯,梅文莉,曾艳波,等. 槟榔果实脂溶性化学成分的 GC-MS 分析[J]. 中国现代中药,2012,6(14): 1-3.
- [5] Khan S, Chatra L, Prashanth S K, et al. Pathogenesis of oral submucous fibrosis[J]. J Cancer Res Ther,2012, 8(2):199-203.
- [6] Maher R, Lee A J, Warnakulasuriya K A, et al. Role of areca nut in the causation of oral submucous fibrosis: a case-control study in Pakistan [J]. Oral Pathol Med, 1994,23(2):65-69.
- [7] 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): 624-627.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 李辉莉,方厂云,苏征. 槟榔碱对口腔黏膜成纤维细胞微丝骨架及胶原吞噬的影响[J]. 实用口腔医学杂志,2013,29(6):816-819.
- [12] Li X, Ling T, Gao Y J, et al. Arecoline and oral keratinocytes may affect the collagen metabolism of fibroblasts [J]. J Oral Pathol Med, 2009, 38(5): 422-426.
- [13] Utsunomiya H, Tilakaratne W M, Oshiro K, et al. Extracellular matrix remodeling in oral submucous fibrosis: its stage-specific modes revealed by immunohistochemistry and in situ hybridization [J]. J Oral Pathol Med,2005,34(8):498-507.
- [14] Moutasim K A, Jenei V, Sapienza K, et al. Betel-derived alkaloid up-regulates keratinocyte alpha6 integrin expression and promotes oral submucous fibrosis [J]. J Pathol,2011,223(3):366-377.
- [15] Yang M S, Chung T C, Yang M J, et al. Betel quid chewing and risk of adverse birth outcomes among aborigines in eastern Taiwan [J]. J Toxicol Environ Health A,2001,64(6):465-472.
- [16] Yang Mei Sang, Lee Chien Hung, Chang Shun Jen, et al. The effect of maternal betel quid exposure during pregnancy on adverse birth outcomes among aborigines in Taiwan [J]. Drug Alcohol Depend, 2008, 95(1/2): 134-139.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Shinn-Kuang L, Yeu-Jhy C, Shan-Jin R, et al. Cerebral hemodynamic responses to betel chewing: a Doppler study[J]. Clin Neuropharmacol,2002,25(5):244-250.
- [20] Chang Yung Fu, Liu Ting Yuan, Liu Shao Tung, et al. Arecoline inhibits myogenic differentiation of C2C12 myoblasts by reducing STAT3 phosphorylation[J]. Food Chem Toxicol,2012,50(10):3433-3439.
- [21] Chang Yung Fu, Liu Ting Yuan, Liu Shao Tung. Arecoline inhibits and destabilizes agrin-induced acetylcholine receptor cluster formation in C2C12 myotubes [J]. Food Chem Toxicol, 2013, 60(10): 391-396.
- [22] Er Tze kiong, Tsai Eing Mei, Tsai Li Yu, et al. *In vitro* effects of arecoline on sperm motility and cyclooxygenase-2 expression [J]. J Toxicol Sci,2006,31(1):75-82.
- [23] 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): 14-16.
- [24] Wu Pei Fen, Chiang Tai An, Chen Min Tzu, et al. A characterization of the antioxidant enzyme activity and reproductive toxicity in male rats following sub-chronic exposure to areca nut extracts [J]. J Hazard Mater, 2010,178(1/3):541-546.
- [25] Stramová X, Hampl R, Stěpán J, et al. Role of fatty acids in sperm membrane [J]. Cesk Gynekol, 2014, 79(2): 103-106.
- [26] Chang B E, Liao M H, Kuo M Y, et al. Developmental toxicity of arecoline, the major alkaloid in betel nuts, in zebrafish embryos [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol,2004,70(1):28-36.
- [27] Jeng Jen Eing, Tsai Meng Feng, Tsai Hey Ru, et al. Impact of chronic hepatitis B and hepatitis C on adverse hepatic fibrosis in hepatocellular carcinoma related to betel quid chewing [J]. Asian Pac J Cancer Prev,2014,15(2):637-642.
- [28] 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.
- [29] Chou Wen Wen, Guh Jinn Yuh, Tsai Jung Fa, et al. Arecoline-induced growth arrest and p21WAF1 expression are dependent on p53 in rat hepatocytes[J]. Toxicology, 2008, 243(1/2):1-10.
- [30] Yashmin Choudhury, Rajeshwar N. Sharan. Ultrastructural alterations in liver of mice exposed chronically and transgenerationally to aqueous extract of betel nut: Implications in betel nut-induced carcinogenesis[J]. Microsc Res Tech, 2010, 73(5):530-539.
- [31] Chung Yu Ting, Chen Chiu Lan, Wu Cheng Chung, et al. Safrole-DNA adduct in hepatocellular carcinoma associated with betel quid chewing[J]. Toxicol Lett, 2008, 183(1/3):21-27.
- [32] Liu C J, Chen C L, Chang K W, et al. Safrole in betel quid may be a risk factor for hepatocellular carcinoma: case report [J]. CMAJ, 2000, 162(3):359-366.
- [33] Chung Y T, Chen C L, Wu C C, et al. Safrole DNA adduct in hepatocellular carcinoma associated with betel quid chewing[J]. Toxicolett, 2009, 183(1/3):21-27.
- [34] Chang Eddy Essen, Miao Zhi Feng, Lee Wen Jhy, et al. Arecoline inhibits the 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced cytochrome P450 1A1 activation in human hepatoma cells[J]. J Hazard Mater, 2007, 146(1/2):356-361.
- [35] Hung S L, Lee Y Y, Liu T Y, et al. Modulation of phagocytosis, chemotaxis, and adhesion of neutrophils by areca nut extracts [J]. J Periodontol, 2006, 77(4):579-585.
- [36] 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):1410-1418.
- [37] Chang Lien Yu, Wan Hsiao Ching, Lai Yu Lin, 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.
- [38] Coussens L M, Werb Z. Innate inflammation and cancer [J]. Nature, 2002, 420(6917):860-867.
- [39] 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.
- [40] Chang Lien Yu, Lai Yu Lin, Yu Tzu Hsuan, 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.
- [41] Nai-shin Chu. Neurological aspects of areca and betel chewing[J]. Addiction Biology, 2002, 7(1):111-114.
- [42] Chiou S S, Kuo C D. Effect of chewing a single betel- quid on autonomic nervous modulation in healthy young adults [J]. J Psychopharmacol, 2008, 22(8):910-917.
- [43] Gilani A H, Ghayur M N, Saify Z S, et al. Presence of cholinomimetic and acetylcholinesterase inhibitory constituents in betel nut [J]. Life Sci, 2004, 75(20):2377-2389.
- [44] Shih Yu Tzu, Chen Po See, Wu Chi Han, 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 Radic Biol Med, 2010, 49(10):1471-1479.
- [45] Sorce S, Krause K H. NOX enzymes in the central nervous system: from signaling to disease [J]. Antioxid Redox Signal, 2009, 11(10):2481-2504.
- [46] Deng J F, Ger J, Tsai W J, et al. Acute toxicities of betel nut: rare but probably overlooked events [J]. J Toxicol Clin Toxicol, 2001, 39(4):355-360.
- [47] Dasgupta R, Chatterji U, Nag T C, et al. Ultrastructural and hormonal modulations of the thyroid gland following arecoline treatment in albino mice [J]. Mol Cell Endocrinol, 2010, 319(1/2):1-7.
- [48] Wang T N, Huang M S, Lin M C, et al. Betel chewing and arecoline affects eotaxin-1, asthma and lung function [J]. PLoS One, 2014, 9(3):1-8.
- [49] Choudhury M D, Chetia P, Choudhury K D, et al. Atherogenic effect of arecoline: a computational study [J]. Bioinformation, 2012, 8(5):229-232.

[责任编辑 聂淑琴]