

# 槟榔致癌性和毒性的药理学研究进展

## Advances of pharmacological research on carcinogenicity and toxicity of areca nut

栾 剑 郭 迪 周晓馥

LUAN Jian GUO Di ZHOU Xiao-fu

(吉林师范大学生命科学学院, 吉林 四平 136000)

(College of Life Science, Jilin Normal University, Siping, Jilin 136000, China)

**摘要:**文章梳理归纳了多年来国内外有关槟榔致癌性和毒性的相关研究进展,从致癌组分、致癌性和毒性,以及其与口腔癌和肝癌等恶性肿瘤的发病具有密切的关系,全面阐述了槟榔诱发癌症尤其是口腔癌的作用机制,剖析其作为嗜好品嚼食兼具的生殖毒性、神经毒性等潜在的安全问题,指出加工过程的添加剂对癌变的影响也应引起注意。

**关键词:**槟榔;致癌性;口腔癌;槟榔碱;生殖毒性;神经毒性

**Abstract:** This review examines the research progresses on carcinogenicity and toxicity of areca nut in recent years. After summarizing the carcinogenic components, carcinogenicity and toxicity, and the relationship with the incidence of malignant cancers, the review focus on the mechanism of areca inducing cancer, especially oral cancer, and its reproductive toxicity and neurotoxicity. Finally, the review concentrates on providing references for the prevention and treatment of oral submucosal fibrosis, oral cancer and other malignant diseases.

**Keywords:** Areca nut; carcinogenicity; oral cancer; arecoline; reproductive toxicity; neurotoxicity

槟榔(*Areca catechu* L.)属棕榈科常绿乔木,位列中国“四大南药”之首,是中医常用药材。槟榔具有一定的促胃肠道消化、抑菌和驱虫等生理效应。《本草纲目》中描述称:槟榔“可辟瘴疠,去胸中恶气”,中国湖南和其他南方一些少数民族地区先民们为了祛瘟疫而嚼食槟榔,因槟榔嚼食后有欣快感,有一定的成瘾性,由此形成区域

性嚼食习俗,乃至在湖南省及周边地区形成容量巨大的槟榔消费市场和槟榔加工产业。全球槟榔嚼食嗜好者主要集中在 中国、印度等东南亚国家和地区,消费者跨越多个年龄层,且为数众多,是世界上嗜好者人数排名第 4 位的成瘾物(前 3 位分别是烟草、酒精和咖啡因)<sup>[1]</sup>。由于消费量巨大,槟榔产业在中国湖南、海南和台湾已成为当地重要的支柱性产业之一,海南省 1952 年槟榔种植面积仅 1 047 hm<sup>2</sup>,产量 0.11 万 t,2014 年种植槟榔面积 9.4 万 hm<sup>2</sup>,产量 23 万 t<sup>[2]</sup>,至 2018 年海南槟榔的种植面积已达 10.4 万 hm<sup>2</sup>,占全国槟榔种植总面积的 95%<sup>[3]</sup>。由于历史的原因,中国槟榔产业链形成了种植在海南、深加工在湖南的局面,但槟榔产品消费群体现已呈现从湖南往全国扩张的趋势。据估计<sup>[4]</sup>,目前全国槟榔产业年产值高达 700~800 亿元,其中海南省槟榔产业总产值约 260 亿元,湖南省槟榔深加工及相关产业 500~600 亿元。据天眼查数据<sup>[5]</sup>显示,迄今全国一共有 9441 家从事生产、加工、销售槟榔的企业,其中湖南省有 4058 家。截至目前,湖南省的槟榔产业总值超过 300 亿元,约占全国槟榔总产值的 3/4,从业者超过 30 万人。

2003 年 8 月 7 日,在搜集台湾、印度、巴基斯坦等 7 个国家和地区的上百篇槟榔研究报告,并邀请 16 位专家研讨后,IARC(国际癌症研究中心,隶属于世界卫生组织)正式认定槟榔为一级致癌物<sup>[6]</sup>,在社会上引起了巨大的反响。世界卫生组织公布的数据<sup>[7-8]</sup>显示,印度有 1/3 人口有嚼食的习惯,槟榔消耗量居世界第一,而口腔癌在印度的发病率同样位居世界第一。中国台湾地区每年有 2 000 多人死于口腔癌,并且患癌人数还在不断增加<sup>[9]</sup>。已有研究<sup>[10-11]</sup>指出:口腔分泌物能与槟榔的致癌物质发生化学反应,破坏口腔粘膜,长此以往,就会使口腔粘膜细胞发生病变,甚至诱发癌变,导致口腔癌。本文综合了近年来国内外槟榔研究的相关报道,深入探究嚼食槟榔引起口腔癌等恶性肿瘤的致病机制,旨在为政府、相关产业及科研院所研究者们探究槟榔产业未来走向提供参考。

**基金项目:**吉林省教育厅“十三五”科学技术项目(编号: JJKH20180795KJ);吉林师范大学博士启动项目(编号:吉师博 2016013 号);四平市科技发展计划项目(编号:2016063)

**作者简介:**栾剑,女,吉林师范大学讲师,博士。

**通信作者:**周晓馥(1964—),女,吉林师范大学教授,博士。

E-mail: 14314880@qq.com

**收稿日期:**2018-12-28

1 槟榔中的主要成分及其功能活性

槟榔种子呈卵形<sup>[12]</sup>,其中中蕴含着丰富的天然活性物质,生物碱含量较高,槟榔碱是体现槟榔生物活性的重要化合物。此外,还有脂肪酸、鞣质,以及槟榔红色素等成分<sup>[13]</sup>。

表 1 槟榔化学成分

Table 1 Chemical constituents of Areca nut

| 化学组成                             | 活性成分                                                                                                           |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 总生物碱                             | 槟榔碱、槟榔次碱、去甲基槟榔次碱、槟榔副碱、高槟榔碱 <sup>[14]</sup>                                                                     |
| 多聚糖、酚类物质、黄酮类和皂苷等 <sup>[15]</sup> | 异鼠李素、槲皮素、(+)-儿茶素、反式白黎芦醇、阿魏酸等 <sup>[16]</sup>                                                                   |
| 氨基酸                              | 谷氨酸、缬氨酸、亮氨酸、组氨酸及苯丙氨酸 <sup>[17]</sup>                                                                           |
| 鞣质                               | Arecatannin A1, Arecatannin A2, Arecatannin A3, Arecatannin B1, Arecatannin B2, Arecatannin C1 <sup>[18]</sup> |

咀嚼槟榔之所以会使人产生欣快感,感觉体力充沛,提高耐力和警觉性,提升抗寒能力和抗饥饿能力,从而提升工作效率<sup>[19]</sup>,是因为槟榔碱是毒蕈碱(M)受体激动剂<sup>[20]</sup>,它能起到兴奋 M-胆碱受体的作用,使得增加肠蠕动,使消化液分泌旺盛,食欲增加,腺体分泌增加,同时,槟榔碱也能作用于 N-胆碱受体,兴奋骨骼肌和神经节。邹百仓等<sup>[21]</sup>研究表明,槟榔煎剂确有促进胃肠蠕动的功效,可以治疗十二指肠溃疡和胃病等疾病。槟榔碱还具有抗血栓形成及抗动脉粥样硬化等生理作用<sup>[22-23]</sup>。槟榔能够显著抑制口腔常见菌群的生长,以及抑制内氏放线菌的产酸,对于保护牙齿和口腔健康有中药作用<sup>[24]</sup>。

由此可见,槟榔作为中药药材还是有相当多的良性作用和明确的疗效。但作为普通人群长期嚼食的嗜好品,无论从科学或相关法规上都无法认定为食品,除作为中药材加工之外,槟榔加工产业显然是处于非常尴尬的地位。

2 槟榔的致癌性

2.1 口腔癌癌前病变与槟榔的关系

口腔黏膜下纤维性变是一种慢性进行性具有癌变倾向的口腔黏膜疾病,主要病理变化为黏膜下层胶原纤维堆积、变性。世界卫生组织(WHO)已将口腔黏膜下纤维性变列为口腔癌的癌前状态<sup>[25]</sup>。

梁绍先等<sup>[26]</sup>发现嚼食槟榔会使人体口腔内的 pH 值升高,导致口腔黏膜上的蛋白质发生改变,从而引起口腔黏膜下纤维性变。数据调查<sup>[27-28]</sup>显示,经常嚼槟榔的人患口腔黏膜下纤维性变的风险远高于其他人,翦新春等

人报告了 24 例患口腔黏膜下纤维性变的患者,每个人都有嚼食槟榔的习惯。冯云枝等<sup>[29]</sup>发现槟榔提取物对口腔黏膜成纤维细胞有一定的破坏作用,并且导致口腔黏膜出现下纤维化,进一步转变为癌症。

2.2 口腔癌致癌因素

2.2.1 多因素协同效应 槟榔是刺激口腔黏膜各部位出现癌变的主要因素。Yen 等<sup>[30]</sup>发现,患口腔癌的概率与每天食用槟榔的数量和食用槟榔的年限都有明显的正相关关系。在东南亚的发展中国家,大多数人有吸烟饮酒以及嚼食槟榔习惯的人会患有各种口腔疾病,印度作为世界上槟榔消耗量最大的国家,其口腔癌发病率概率在世界上也同样位居前列<sup>[31]</sup>。

研究者们还发现,嚼槟榔与饮酒存在相加交互作用,可增加饮酒患口腔癌的发病风险<sup>[32]</sup>,而且如果在嚼食槟榔的同时还吸烟、饮酒,会使患病概率增加百倍以上<sup>[33]</sup>。南亚等地区普遍有嚼食槟榔以及吸烟的习惯,这也导致该地区口腔癌的患病率尤其高,大约是全球患病概率的 58%<sup>[34]</sup>。

2.2.2 槟榔中的致癌物

(1) 槟榔碱:被列为一级致癌物的槟榔其生物碱含量达 0.3%~0.6%<sup>[35]</sup>,是槟榔主要的活性物质。槟榔中生物碱含量最高的是槟榔碱以及槟榔次碱,还有部分多酚类物质和槟榔鞣质。槟榔碱和槟榔鞣质具有细胞毒性、遗传毒性、致突变性和致癌性<sup>[36]</sup>。

杨柳等<sup>[37]</sup>研究发现口腔鳞状细胞癌患者外周血中淋巴细胞各免疫表型发生了改变,且这种改变与槟榔咀嚼及肿瘤进展显著相关。这是因为槟榔碱对人口腔角质形成细胞端粒酶逆转录酶 mRNA 与蛋白表达有明显诱导作用,且在一定范围内呈剂量依赖关系,槟榔碱诱导端粒酶逆转录酶过度表达可能在口腔黏膜下纤维化病变的癌变过程中起重要作用<sup>[38]</sup>。槟榔碱还会导致小鼠出现染色体变异,使染色单体的交换率增加,体内 DNA 紊乱,并且具有一定的致癌作用<sup>[39-40]</sup>。当中国仓鼠卵细胞暴露在含槟榔碱的环境中,有染色体畸变和姐妹染色单体交换现象的发生<sup>[41-42]</sup>。

(2) 槟榔鞣质:槟榔含有大量的鞣质,主要是没食子酸、儿茶素和表儿茶素等活性多酚类化合物<sup>[36]</sup>。Jeng 等<sup>[43]</sup>报道,槟榔的儿茶素以剂量依赖的方式引起口腔黏膜成纤维细胞的死亡并减少其增殖。有学者<sup>[44]</sup>采用涂抹等多种方法使仓鼠颊囊暴露在槟榔多酚中,在 5~11 个月、12~23 个月为时间段观察,发现大块不典型损害、癌前损害和癌瘤等口腔黏膜损害。

但是,更多报道<sup>[45-46]</sup>都是支持鞣质的化学组成成分,如儿茶素、原花青素等多酚类化合物具有抗癌的活性。因此,可以推论,由于鞣质往往都是化合物,由大量的多酚类化合物及其低聚物和高聚物团聚构成,很难提取有效成分,因此,槟榔鞣质的致癌性报道,尚有待进一

步研究确认。

(3) 活性氧:槟榔咀嚼过程中可产生大量的活性氧,造成 DNA 氧化性损伤和激活癌基因,促使癌症的发生。Thangiam 等<sup>[47]</sup>研究显示,多种细胞经过槟榔碱处理后,活性氧的生成增加。还有研究<sup>[48-49]</sup>发现,槟榔提取物中一种新发现的蛋白聚糖通过增加胞内活性氧水平,上调口腔癌细胞低氧诱导因子-1 $\alpha$  的表达,最终诱导细胞自噬。邵小钧等<sup>[36]</sup>的研究表明:在碱性环境下,槟榔就会与鞣酸解离,如果作用于人的神经系统就会使其产生兴奋,使人体出现快感。但在这个过程中,碱性物质会产生多种活性氧成分,从而导致口腔粘膜出现 DNA 损伤,而且碱性物质会刺激口腔粘膜引起炎症,这些情况都可能是口腔癌的发病原因。Shih 等<sup>[50]</sup>研究发现槟榔碱能通过氧化应激反应导致神经元细胞凋亡,槟榔碱能增加 ROS 诱导产生氧化应激反应和降低抗氧化能力,从而产生神经毒性,量效成正相关。

### 3 槟榔的毒性

槟榔碱作为槟榔中最具代表性的化学组分,具有特殊的药理活性和毒性。槟榔碱对多种细胞均有遗传毒性和致突变性,能诱发表染色体出现基因突变,等位基因异常,生殖细胞出现形态变化,基因组合出现错乱等现象,会显著影响细胞周期<sup>[51]</sup>,诱导程序性细胞死亡<sup>[52]</sup>和非程序性死亡。槟榔碱具有一定的氢化、烷化作用,这是槟榔碱引起 DNA 结构出现异常的根本原因。槟榔碱能抑制 P53 和 P21 等 DNA 修复基因,使得 DNA 损伤积累,导致基因突变或细胞死亡。

#### 3.1 槟榔的遗传毒性

槟榔碱的毒性是破坏 DNA 分子,阻碍 DNA 正常复制。

(1) 槟榔碱会抑制 DNA 合成。经槟榔碱处理的小鼠在 G1 期细胞比率有明显增加,而 G2/M 期细胞比率有明显降低,证实了细胞会被槟榔碱阻滞,G2 期细胞数量明显降低,说明槟榔碱会影响 DNA 的复制,导致细胞数量在 G2 期显著降低。可见,槟榔碱会损伤 DNA,影响其模板形成及复制<sup>[53]</sup>。刘圆圆等<sup>[54]</sup>研究还发现,DNA 损伤程度与网吧上网累积时间和槟榔咀嚼量呈剂量效应关系,网吧环境和槟榔均可分别导致口腔颊粘膜细胞 DNA 损伤,二者叠加会进一步增加 DNA 损伤程度。

(2) 槟榔碱还能抑制 DNA 和双链核酸的合成<sup>[55-56]</sup>,槟榔碱可以干扰 DNA 模板形成及复制,这可能是槟榔碱与 DNA 共价结合或交联造成核苷酸错配所引起的<sup>[57]</sup>。李明等<sup>[58]</sup>的研究进一步表明,槟榔碱能显著促进上皮细胞的凋亡,并干扰细胞外基质大分子蛋白质的沉淀和降解。此外,槟榔碱还会诱导成纤维细胞的非程序性 DNA 合成<sup>[59]</sup>。

#### 3.2 槟榔的生殖毒性

槟榔碱能够对人体和动物体的生殖系统产生毒性。

周建宏等<sup>[60]</sup>发现槟榔碱能损害小鼠子宫内膜,进而影响雌性小鼠的生殖系统功能。Liu 等<sup>[61]</sup>发现高浓度的槟榔碱会减少对怀孕初期的小鼠胚胎的形成。邓洁等<sup>[62]</sup>用一定浓度的槟榔碱对小鼠进行灌胃,7~9 周后检测发现胎鼠外周血 DNA 有一定程度的损伤,畸形率升高,且对胎鼠的身长、体重、尾长等各项生长发育指标都有较大影响,证明除了抑制胚胎的生长发育,槟榔碱还具有胚胎发育毒性。另外,李习雄等<sup>[63]</sup>在做繁育斑马鱼胚胎试验过程中发现:在繁育斑马鱼胚胎时加入槟榔碱,胚胎也会出现生长发育滞缓的现象。

孕妇经常嚼槟榔后会出现血压异常、自身血量增多等现象,导致胎儿血量减少,营养物质供应不足,影响到胎儿的健康状况,甚至会出现畸形胎儿。古桂花等<sup>[64]</sup>发现长期咀嚼槟榔的孕妇,胎儿出生后其体重相较于正常胎儿减少大约 0.089 kg,体长比正常胎儿减少 0.4 cm,而且胎儿体质较差,成活率降低,男性胎儿数目减少。不仅如此,槟榔对男性体内精子成活数目也有影响,嚼食槟榔时间过长,数量过多,会导致精子成活数目大幅减少。高文平等<sup>[65]</sup>试验研究进一步表明了槟榔碱能够抑制精子的运动能力,对生殖系统有毒性危害。

#### 3.3 槟榔对神经系统的毒性

槟榔对人的神经系统也有很强的破坏性,槟榔碱能诱使人的神经细胞产生错误的反应,引发神经细胞产生活性氧等有毒物质,破坏神经细胞的正常功能。临床上,槟榔碱确具有抗抑郁、拟副交感神经毒理及使 M-胆碱受体兴奋等作用<sup>[66]</sup>,然而,大量的槟榔碱会诱导神经细胞死亡,使人反应迟钝、产生麻木感。这是由于槟榔碱能破坏神经元细胞内氧化还原平衡状态,而活性氧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<sup>[67]</sup>。由于神经元细胞氧化应激反应,活性氧能通过大脑皮层诱导神经细胞凋亡甚至坏死<sup>[68-69]</sup>。

槟榔还会破坏胆碱脂酶,这种抑制机制将作用于神经系统而产生反应<sup>[70]</sup>,此外,槟榔还具有抑制拟胆碱、拟交感神经等反应的作用。

## 4 结论

大量研究<sup>[71-72]</sup>数据表明,咀嚼槟榔时,槟榔纤维的过度摩擦会造成口腔粘膜的局部外伤和粘膜损伤。长期咀嚼槟榔,槟榔中的纤维会形成局部的慢性损伤,从而引起慢性炎症、口腔粘膜下纤维性变乃至口腔癌等多种疾病。咀嚼槟榔会诱导口腔癌的发生,而嚼食槟榔同时吸烟和饮酒发生口腔癌的几率会提高百倍,同时,嚼食槟榔的频率和时长也与发病率呈正相关。

槟榔具有一定的致癌性这也与槟榔提取物以及槟榔咀嚼物中的槟榔碱、槟榔鞣质和活性氧有关,但目前并没有明确的槟榔致癌机制。槟榔鞣质成分复杂,为没食子酸、儿茶素等多酚类化合物的单体、低聚体和多聚体的混

合物,往往兼具了致癌性和抗癌性两种完全对立的活性,一定程度上影响了试验分析的准确性,需要更加深入的研究和探讨。

槟榔除了具有致癌作用外,还具有一定的致突变性、生殖毒性以及神经毒性,可以阻碍 DNA 合成并使进入 G2/M 期的 DNA 减少,抑制胚胎发育使胎儿发育迟缓,致使神经元细胞凋亡并影响神经系统兴奋性,这都对生物体有较大影响。

此外,需要指出的是,迄今为止关于槟榔致癌的相关研究关注更多的是槟榔活性成分的致癌性,而咀嚼槟榔鞣质时对口腔黏膜的机械性损伤而致癌的这个方面关注较少。同时,嚼食槟榔时,不同地区也有各自不同的习惯,如嚼食时吸烟,以及搭配蒟叶和石灰嚼服等,都加剧了口腔病变的风险。此外,槟榔在加工过程中,企业为提高槟榔的适口性添加的饴糖、桂子油及其他香精香料等添加剂对口腔癌变的影响也需要引起注意。

### 参考文献

- [1] NELSON B S, HEISCHBER B. Betel nut: a common drug used by naturalized citizens from India, Far East Asia, and the South Pacific Islands[J]. *Annals of Emergency Medicine*, 1999, 34(2): 238-243.
- [2] 黄慧德. 2015 年槟榔产业发展报告及形势预测[J]. *世界热带农业信息*, 2017(1): 31-39.
- [3] 佚名. 10 月槟榔市场监测分析[J]. *世界热带农业信息*, 2018(10): 20-21.
- [4] 张治礼. 海南槟榔产业发展现状、存在问题与建议[R]. 海南: [出版者不详], 2019.
- [5] 王恺凝. 湖南槟榔年产值达 300 亿 专家称叫停广告是正确的开始[N]. *武汉晚报*, 2019-03-11(013).
- [6] STEWART B W, KLEIHUES P. World cancer report[M]. Lyon: IARC Press, 2003: 232-236.
- [7] FERLAY J, SHIN H R, BRAY F, et al. Globocan 2008: cancer incidence and mortality worldwide[R]. Lyon: IARC Press, 2011.
- [8] RAY J G, GANGULY M, RAO B S, et al. Clinico-epidemiological profile of oral potentially malignant and malignant conditions among areca nut, tobacco and alcohol users in Eastern India: A hospital based study[J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2013, 17(1): 45-50.
- [9] 姜培人. 台湾的槟榔文化与口腔癌[J]. *抗癌之窗*, 2013(9): 5-7.
- [10] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Betel-quid and areca-nut chewing and some areca-nut derived nitrosamines[J]. *Iarc Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 2004, 85: 1-334.
- [11] CHANG Mei-chi, LIN Li-deh, WU Hui-lin, et al. Areca nut-induced buccal mucosa fibroblast contraction and its signaling: a potential role in oral submucous fibrosis a precancer condition[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(5): 1 096-1 104.
- [12] 中国植物志编委会. 中国植物志[M]. 北京: 科学出版社, 1991: 133.
- [13] 戴好富, 梅文莉. 海南药用植物现代研究[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2007: 33-37.
- [14] 中国医学科学院药物研究所. 中草药有效成分研究: 第一分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1972, 445
- [15] 徐国均. 中草药学: 下册[M]. 南京: 江苏科技出版社, 1980: 1 246.
- [16] 杨文强, 王红程, 王文婧, 等. 槟榔化学成分研究[J]. *中药材*, 2012, 35(3): 400-403.
- [17] 曾琪. 槟榔化学成分的研究[D]. 长沙: 中南林业科技大学, 2007: 58.
- [18] 张春江, 吕飞杰, 陶海腾. 槟榔活性成分及其功能作用的研究进展[J]. *中国食物与营养*, 2008(6): 50-52, 54.
- [19] CAWTE J. Psychoactive substances of the South Seas: betel, kava and pituri[J]. *Aust NZ J Psychiatry*, 1985, 19(1): 83-87.
- [20] BRATT A M, KELLY M E, DOMENEY A M, et al. Acute and chronic arecoline: effects on a scopolamine-induced deficit in complex maze learning[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1996, 53(3): 713-721.
- [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*, 2003, 11(1): 6-8.
- [22] 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.
- [23] 唐菲, 王豪, 刘维俊. 氢溴酸槟榔碱抗血栓作用的研究[J]. *中国医院药学*, 2009, 29(10): 791-793.
- [24] 吴秋生. 槟榔花多酚类物质的提取及抑菌、降脂活性研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2016: 53.
- [25] TILAKARATNE WM, KLINIKOWSKI MF, SAKU T, et al. Oral submucous fibrosis: review on aetiology and pathogenesis[J]. *Oral Oncol*, 2006, 42(6): 561-568.
- [26] 梁绍先, 凌天, 夏令伟. 嚼槟榔致口腔黏膜下纤维性变与微量元素关系的研究[J]. *微量元素与健康研究*, 1993(3): 14-15.
- [27] 翦新春, 刘蜀凡, 沈子华, 等. 口腔黏膜下纤维性变的临床调查[J]. *中华口腔医学*, 1989, 24(5): 299-302.
- [28] 尹晓敏, 黄琰, 高义军, 等. 长沙地区 2 749 例体检者咀嚼槟榔及口腔黏膜下纤维性变患病情况调查分析[J]. *实用预防医学*, 2007, 14(3): 715-716.
- [29] 冯云枝, 凌天. 槟榔提取物对人类口腔黏膜上皮角质细胞分泌内皮素的影响[J]. *临床口腔医学杂志*, 2001, 17(3): 215-217.
- [30] YEN A M F, CHEN S C, CHEN T H H. Dose-response relationships of oral habits associated with the risk of oral pre-malignant lesions among men who chew betel quid[J]. *Oral Oncology*, 2007, 43(7): 634-638.
- [31] 杨博, 符梦凡, 唐瞻贵. 咀嚼槟榔在亚洲部分地区流行情况

- 及影响的研究进展[J]. 临床口腔医学, 2019, 35(1): 58-62
- [32] 栗晓玲, 马金辉, 萧福元, 等. 嚼槟榔与口腔癌关系的病例对照研究[J]. 实用预防医学, 2016, 23(9): 1 059-1 062.
- [33] KO Ying-chin, HUANG Yung-li, LEE Chien-hung. Betel quid chewing, cigarette smoking and alcohol consumption related to oral cancer in Taiwan[J]. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 1995, 24(10): 450-453.
- [34] 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, 2015, 42(6): 668-672.
- [35] 张橡楠. 槟榔化学成分和药理作用研究进展[J]. 生物技术世界, 2012, 10(7): 9-10.
- [36] 黄龙, 翦新春. 槟榔致癌物质与口腔癌[J]. 国际口腔医学, 2014, 41(1): 102-107.
- [37] 杨柳, 陈娟, 单忠艳, 等. 口腔鳞状细胞癌患者外周血淋巴细胞免疫分型及临床意义[J]. 口腔医学研究, 2018, 34(5): 548-553.
- [38] 高义军, 凌天膈. 槟榔碱对口腔角质形成细胞端粒酶逆转录酶表达的影响[J]. 实用口腔医学, 2007, 23(3): 360-364.
- [39] 刘东林, 王小莹, 杨冰, 等. 槟榔药理毒理研究进展[J]. 中国中药, 2013(14): 2 273-2 275.
- [40] 赵云霞, 于蕾, 季宇彬. 槟榔的毒理研究进展[J]. 药品评价, 2006(6): 457-458.
- [41] SAIKIA J R, SCHNEEWEISS F H A, SHARAN R N. Arecoline-induced changes of poly-ADP-ribosylation of cellular proteins and its influence on chromatin organization[J]. *Cancer Letters*, 1999, 139(1): 59-65.
- [42] WANG Chin-kun, PENG Chin-hui. The mutagenicities of alkaloids and N-nitrosoguvacoline from betel quid [J]. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, 1996, 360(3): 165-171.
- [43] JENG J H, KUO M L, HAHN L J, et al. Genotoxic and non-genotoxic effects of betel quid ingredients on oral mucosal fibroblasts in vitro[J]. *Journal of Dental Research*, 1994, 73(5): 1 043-1 049.
- [44] RANADIVE K J, RANADIVE S N, SHIVAPURKAR N M, et al. Betel quid chewing and oral cancer: experimental studies on hamsters[J]. *International Journal of Cancer*, 1979, 24(6): 835-843.
- [45] 金哲雄, 齐典. 刺玫果鞣质预防肿瘤作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2007, 24(4): 647-648.
- [46] 栗世婷, 张晓霞, 吴蓉琰. 鞣质药理活性的研究新进展[J]. 疾病监测与控制, 2010, 4(7): 395-397.
- [47] THANGJAM G S, KONDAIAH P. Regulation of oxidative-stress responsive genes by arecoline in human keratinocytes[J]. *Journal of Periodontal Research*, 2010, 44(5): 673-682.
- [48] LIN MH, HSIEH WF, CHIANG WF, et al. Autophagy induction by the 30-100kDa fraction of areca nut in both normal and malignant cells through reactive oxygen species[J]. *Oral Oncology*, 2010, 11(11): 822-828.
- [49] LU Hsuan-hsuan, KAO Shou-yen, LIU Tsung-yun, et al. Areca nut extract induced oxidative stress and upregulated hypoxia inducing factor leading to autophagy in oral cancer cells[J]. *Autophagy*, 2010, 6(6): 725-737.
- [50] 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 Radical Biology & Medicine*, 2010, 49(10): 1 471-1 479.
- [51] CHANG M C, HO Y S, LEE P H, et al. Areca nut extract and arecoline induced the cell cycle arrest but not apoptosis of cultured oral KB epithelial cells; association of glutathione, reactive oxygen species and mitochondrial membrane potential[J]. *Carcinogenesis*, 2001, 22(9): 1 527-1 535.
- [52] TSENG Shuei-kuen, CHANG Mei-chi, SU Cheng-yao, et al. Arecoline induced cell cycle arrest, apoptosis, and cytotoxicity to human endothelial cells[J]. *Clinical Oral Investigations*, 2012, 16(4): 1 267-1 273.
- [53] 李连闯, 代立梅, 赵玺, 等. 槟榔碱对小鼠体内致突变的研究[J]. 科技创新与应用, 2016(25): 67.
- [54] 刘圆圆, 杨丽艳, 王竹, 等. 网吧环境和槟榔致口腔颊黏膜细胞 DNA 损伤研究[J]. 实用预防医学, 2018(7): 769-772.
- [55] JENG J H, HAHN L J, LIN B R, et al. Effects of areca nut, inflorescence piper betle, extracts and arecoline on cytotoxicity, total and unscheduled DNA synthesis in cultured gingival keratinocytes [J]. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 1999, 28 (2): 64-71.
- [56] CHANG Yu-chao, TAI Kuo-wei, CHENG Min-hsiung, et al. Cytotoxic and nongenotoxic effects of arecoline on human buccal fibroblasts in vitro[J]. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 1998, 27(2): 68-71.
- [57] LING Li-jane, HO Feng-chuang, CHEN Yen-ting, et al. Areca nut extracts modulated expression of alkaline phosphatase and receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in osteoblasts[J]. *Journal of Clinical Periodontology*, 2005, 32(4): 353-359.
- [58] 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.
- [59] CHIANG Shang-lun, JIANG Shih-sheng, WANG Yi-jou, et al. Characterization of arecoline-induced effects on cytotoxicity in normal human gingival fibroblasts by global gene expression profiling[J]. *Toxicological Sciences*, 2007, 100(1): 66-74.
- [60] 周建宏, 王宗永, 张矛宇, 等. 槟榔碱对怀孕小鼠子宫 ER $\alpha$  和 PR 的影响[J]. 四川动物, 2014, 33(4): 535-539.
- [61] LIU Shao-tung, YOUNG Gau-chyi, LEE Yi-chen, et al. A preliminary report on the toxicity of arecoline on early pregnancy in mice[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2010, 49(1): 144-148.

(下转第 236 页)

- [45] LERER-METZGER M, RIZKALLA S W, LUO J, et al. Effects of long-term low-glycaemic index starchy food on plasma glucose and lipid concentrations and adipose tissue cellularity in normal and diabetic rats[J]. *British Journal of Nutrition*, 1996, 75(5): 723-732.
- [46] YAO Yang, ZHU Ying-ying, REN Gui-xing. Immunoregulatory activities of polysaccharides from mung bean[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2016, 139: 61-66.
- [47] BRAND-MILLER J, HAYNE S, PETOCZ P, et al. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(8): 2 261-2 267.
- [48] RANDHIR R, SHETTY K. Mung beans processed by solid-state bioconversion improves phenolic content and functionality relevant for diabetes and ulcer management[J]. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 2007, 8(2): 197-204.
- [49] MOTHANAB R AA, AL-REHAILY A J, THABET T M, et al. Anti-inflammatory, antinociceptive, antipyretic and antioxidant activities and phenolic constituents from *Loranthus regularis* Steud. ex Sprague[J]. *Food Chemistry*, 2012, 130(2): 344-349.
- [50] MEJIA E D, LUMEN B O D. Soybean bioactive peptides: A new horizon in preventing chronic diseases[J]. *Sexuality Reproduction & Menopause*, 2006, 4(2): 91-95.
- [51] WATANABE N, ENDO Y, FUJIMOTO K, et al. Tempeh-like fermented soybean (GABA-tempeh) has an effective influence on lipid metabolism in rats[J]. *Journal of Oil Chemists Society Japan*, 2006, 55(8): 391-396.
- [52] ROOHINEJAD S, OMIDZADEH A, MIRHOSSEINI H, et al. Effect of hypocholesterolemic properties of brown rice varieties containing different gamma aminobutyric acid (GABA) levels on Sprague-Dawley male rats[J]. *Journal of Food Agriculture & Environment*, 2009, 7(3): 197-203.

(上接第 139 页)

- [7] 蒲利民, 吴晓萍, 王涛, 等. 蛋白酶水解马氏珠母贝肉对镉解离效果的研究[J]. *食品与机械*, 2013, 29(1): 66-71.
- [8] 贺建华, 鹿麟, 邵纯君, 等. 福林酚法与考马斯亮蓝法测定甘露聚糖肽口服液中蛋白质含量的比较[J]. *中国药师*, 2017(10): 1 861-1 863.
- [9] 胡小玲, 陈剑刚, 张艳, 等. ICP-OES 测定大米中镉的方法研究[J]. *实用预防医学*, 2015, 22(8): 930-932.
- [10] 王素芳. 米渣蛋白复合酶法改性工艺研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2015: 20-21.
- [11] 程云辉, 王璋, 许时婴. 大孔吸附树脂对麦胚肽的吸附特性研究[J]. *食品与机械*, 2005, 21(6): 7-12.
- [12] LI Xiang, XIONG Hua, YANG Kai-wu, et al. Optimization of the biological processing of rice dregs into nutritional peptides with the aid of trypsin[J]. *Journal of Food Science and Technology (Mysore)*, 2012, 49(5): 537-546.
- [13] 孟祥勇, 张慧恩, 宋腾, 等. 响应面法优化微波辅助米渣蛋白糖基化改性工艺[J]. *食品工业科技*, 2018(1): 156-161.
- [14] 李圆圆, 王洪新, 殷飞, 等. 响应面优化酶法提取茶渣蛋白的工艺研究[J]. *食品工业科技*, 2013, 34(7): 247-251.
- [15] 刘也嘉, 林亲录, 肖冬梅, 等. 大米乳酸菌发酵降镉工艺优化[J]. *农业工程学报*, 2016, 32(7): 276-282.
- [16] 马晓川, 费浩. 金属配位在多肽与蛋白质研究中的应用[J]. *化学进展*, 2016, 28(2): 184-192.
- [17] FENG Wei, DONG Tian-tian, LI Ke-qiang, et al. Characterization of binding behaviors of  $Cd^{2+}$  to rice proteins [J]. *Food Chemistry*, 2019, 275: 186-192.
- [18] LIU Da-gang, LI Ze-hui, LI Wei, et al. Adsorption Behavior of Heavy Metal Ions from Aqueous Solution by Soy Protein Hollow Microspheres[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2013, 52(32): 11 036-11 044.

(上接第 189 页)

- [62] 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(2): 14-16.
- [63] 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*, 2015(19): 212-216.
- [64] 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(19): 1 814-1 818.
- [65] 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(11): 967-969.
- [66] MOLINENGO L, FUNDARO AM, CASSONE MC. Action of a chronic arecoline administration on mouse motility and on acetylcholine concentrations in the CNS[J]. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 1988, 40(11): 821-822.
- [67] SHIH Y T, CHEN PS, 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 Radical Biology and Medicine*, 2010, 49(10): 1 471-1 479.
- [68] 张春阳, 卫涛涛, 马辉, 等. 活性氧参与一氧化氮诱导的神经细胞凋亡[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2001, 28(1): 81-85.
- [69] 刘云松, 邓旭斌, 苏磊. 活性氧在热打击诱导神经元细胞凋亡中的作用[J]. *中华急诊医学*, 2014(6): 647-651.
- [70] GILANI A H, GHAYUR M N, SAIFY Z S, et al. Presence of cholinomimetic and acetylcholinesterase inhibitory constituents in betel nut[J]. *Life Sciences*, 2004, 75(20): 2 377-2 389.
- [71] 徐远芳, 邓钢桥, 邹朝晖, 等. 食用槟榔纤维对口腔的危害及其软化技术研究进展[J]. *湖南农业科学*, 2012(13): 102-104.
- [72] 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): 155-159.