

# 槟榔化学成分、药理、毒性研究进展及质量标志物预测分析

策力木格<sup>1</sup>, 许良<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>内蒙古民族大学蒙医药学院; <sup>2</sup>内蒙古民族大学化学与材料学院, 通辽 028000

**摘要:** 槟榔是我国常用的中药材, 被列为四大南药之首, 槟榔果实又为咀嚼嗜好品, 具有广泛的药理活性又具毒性。近年来, 国内外学者关于槟榔研究逐渐深入, 槟榔中化学成分类型较多, 具有多种药理作用, 本文对其化学成分、药理作用、毒性作用等进行归纳总结的基础上从槟榔特有化学成分、可测成分、传统药性功效、炮制对化学成分的影响、入血成分和等多个方面进行槟榔质量标志物预测分析, 筛选可作为槟榔质量标志物的首选成分及备选成分。为建立槟榔质量控制与评价体系提供参考。

**关键词:** 槟榔; 化学成分; 药理作用; 毒性作用; 质量标志物

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2023)8-1431-12

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2023.8.016

## Research progress in chemical composition, pharmacology and toxicity of Areca Semen and prediction and analysis of its quality markers

Celimuge<sup>1</sup>, XU Liang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Mongolian Medical College, Inner Mongolia Minzu University;

<sup>2</sup>College of Chemistry and Materials Science, Inner Mongolia Minzu University, Tongliao 028000, China

**Abstract:** Arecae Semen is a commonly used Chinese herbal medicine in China, and is listed as the first of the four southern medicines. Areca nut is also a chewing hobby, which has a wide range of pharmacological activities and toxicity. In recent years, domestic and foreign scholars have gradually deepened their research on Arecae Semen. There are many types of chemical components in Arecae Semen, which have a variety of pharmacological effects. Based on the summary of its chemical components, pharmacological effects, toxic effects, clinical applications, and consumption, this paper analyzes the specific chemical components, measurable components, traditional medicinal efficacy, the impact of processing on chemical components. The blood components were used to predict and analyze the quality markers of Arecae Semen, and the preferred and alternative components of Arecae Semen quality markers were screened. It provides reference for establishing quality control and evaluation system of Arecae Semen.

**Key words:** Arecae Semen; chemical composition; pharmacological action; toxic effect; quality marker

槟榔(Arecae Semen)为常用天然药物, 系为棕榈科植物槟榔(*Areca catechu* L.)的成熟种子。中药名为槟榔、青仔、槟榔玉等, 主要用于驱杀寄生虫及助消化等; 蒙药名为高尤、巴塔, 主要用于治疗肾赫依、肾痼、疾绦虫病、龋齿牙痛等; 傣药名为戈吗、卖岗, 主要用于治虫积、食滞、脘腹胀痛、疟疾、脚气、痰癖等; 哈尼药名为么佬习, 用于驱绦虫、蛔虫; 黎药名

为给龙、意隆, 用于治疗绦虫病, 并用其水煎液制成滴眼药水治疗青光眼。维药名为福非力, 治绦虫、蛔虫、姜片虫病、虫积腹痛、积滞泻痢、湿热性牙周炎、牙齿出血、白带过多、早泄遗精、小便不利、经脉不通、出血、健忘等; 藏药名为果玉, 用于治疗肾脏疾、牙痛、食积腹胀、驱绦虫、痢疾等; 壮药名为芒兵郎, 用于除瘴毒、通谷道、驱虫等<sup>[1]</sup>。槟榔化学成分有多酚类、生物碱类、脂肪酸类等, 一般认为生物碱及多酚为其主要药效成分。槟榔具有促消化、抗抑郁等多种药理作用及致口腔癌、生殖毒性等毒性作用。本文通过查阅相关文献对槟榔研究进展进行综述的基础上, 基于中药质量标志物(Q-Marker)的理论, 从

收稿日期: 2022-09-20 接受日期: 2023-04-25

基金项目: 国家自然科学基金(81560702); 蒙药研发国家地方联合工程研究中心开放基金(MDK2021034); 内蒙古自治区直属高校基本科研业务费项目(GXKY22137); 内蒙古自治区研究生科研创新项目(B20210204Z)

\*通信作者 Tel: 86-013947521310; E-mail: nmgxl66@163.com

槟榔特有化学成分、可测化学成分、传统药性功效、炮制对成分的影响、入血成分和预测等方面对槟榔 Q-Marker 成分进行预测分析,为明确槟榔 Q-Marker 和制定科学的质量标准提供理论基础。

## 1 化学成分

槟榔含有包括多酚类、三萜类、生物碱类等多种

化学成分。其中多酚和生物碱是其主要活性物质,酚类物质含量约为 31%,总生物碱含量约为 0.3%~0.7%<sup>[2]</sup>,多糖含量约 18.7%,脂肪酸含量约 14%,粗纤维含量约 10.8%,水分约 9.9%,灰分约 3.0%<sup>[3]</sup>。槟榔所含化学成分如表 1、图 1 所示。

表 1 槟榔所含化合物表  
Table 1 Compounds contained in Arecae Semen

类别 Classification	编号 No.	化合物名称 Compound name	分子式 Molecular formula	参考文献 Ref.
生物碱 Alkaloid	1	槟榔碱 Arecoline	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> BrNO <sub>2</sub>	3
	2	槟榔次碱 Arecaine	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	3
	3	去甲基槟榔碱 Guvacoline	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub>	3
	4	去甲基槟榔次碱 Guavacine	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>2</sub>	3
	5	异去甲基槟榔次碱 Isoguvacine	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>2</sub>	3
	6	高槟榔碱 Homoarecoline		3
	7	槟榔啶 Arecaidine	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub>	4
	8	烟酸甲酯 Methyl nicotinate	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub>	4
	9	烟酸乙酯 Ethylnicotinate	C <sub>28</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	4
	10	烟碱 Nicotine	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	4
多酚 Polyphenol	11	甲基 N-甲基哌啶-3-羧酸酯 Ethyl N-methylpiperidine-3-carboxylate	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	4
	12	儿茶素 Catechin	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	5
	13	异鼠李素 Isorhamnetin	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>	5
	14	金圣草黄素 Chrysoeriol	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	5
	15	木犀草素 Luteolin	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	5
	16	单宁 Tannic acid	C <sub>76</sub> H <sub>52</sub> O <sub>46</sub>	5
	17	甘草素 Liquiritigenin	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	6
	18	槲皮素 Quercetin	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>	6
	19	5,7,4'-三羟基-3',5'-二甲氧基黄酮 5,7,4'-Trihydroxy-3',5'-dimethoxy flavanone	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>8</sub>	6
	20	4',5'-二羟基-3',5',7'-三甲氧基黄酮 4,5-Dihydroxy-3',5',7'-trimethoxy flavanone	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub>	6
	21	巴西红厚壳素 Jacareubin	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	6
	22	鞣酸 Gallic acid	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	7
	23	表没食子儿茶素 (-)-Epigallocatechin	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub>	7
	24	(-)-儿茶素酸酯 Epigallocatechin gallate	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O <sub>11</sub>	7
	25	表儿茶素 Epicatechin	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	8
	26	原花青素 A1 Procyanidin A1	C <sub>30</sub> H <sub>24</sub> O <sub>12</sub>	8
	27	原花青素 B1 Procyanidin B1	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub>	8
	28	原花青素 B2 Procyanidin B2	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub>	8
	29	Epicatechin-(4β→8)-epicatechin-(4β→8)-catechin	C <sub>60</sub> H <sub>50</sub> O <sub>24</sub>	9
	30	Epicatechin-(4β→6)-epicatechin-(4β→8)-catechin	C <sub>60</sub> H <sub>50</sub> O <sub>24</sub>	9
	31	原花青素 B7 ProcyanidinB7	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub>	9

续表 1 (Continued Tab. 1)

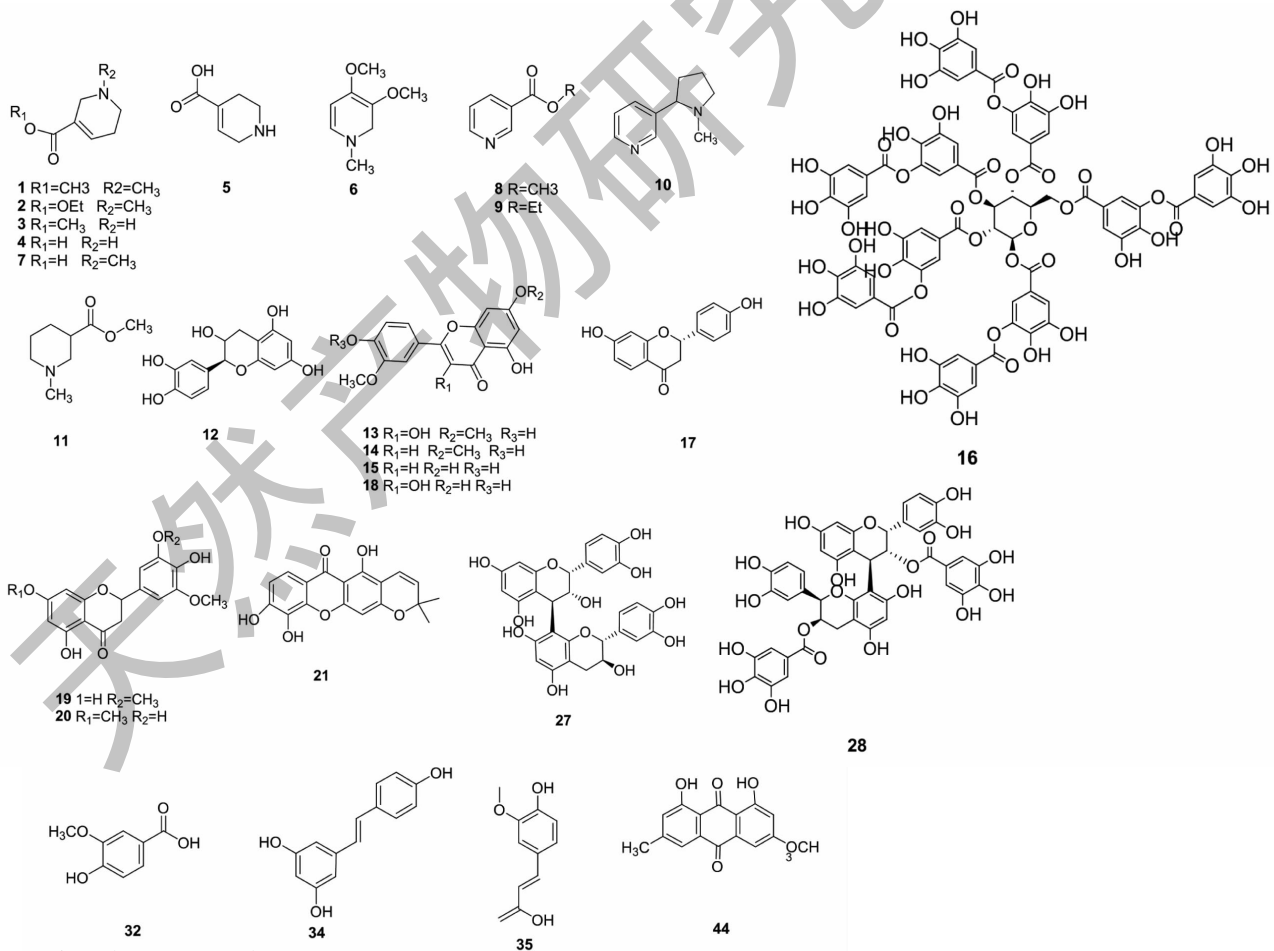
类别 Classification	编号 No.	化合物名称 Compound name	分子式 Molecular formula	参考文献 Ref.
多酚 Polyphenol	32	香草酸 Vanillic acid	$C_8H_8O_4$	6
	33	反式白藜芦醇 Trans-3,4',5-trihydroxystilbene	$C_{14}H_{12}O_3$	6
	34	白藜芦醇 Resveratrol	$C_{14}H_{12}O_3$	6
	35	阿魏酸 Ferulic acid	$C_{10}H_{10}O_4$	6
	36	(+)-儿茶素 (+)-Catechin	$C_{15}H_{14}O_6$	6
	37	无色天竺葵色素 Pelargonidin Chloride	$C_{15}H_{11}ClO_5$	4
	38	羊齿烯醇 Femenol	$C_{30}H_{50}O$	4
甾体类 Steroids	39	过氧麦角甾醇 Peroxy-ergosterol	$C_{28}H_{44}O_3$	6
	40	$\beta$ -谷甾醇 $\beta$ -Sitosterol	$C_{29}H_{50}O$	6
	41	豆甾-4-烯-3-酮 Stigmasta-4-en-3-One	$C_{29}H_{48}O$	6
	42	De-O-methylsiodiplodin	$C_{16}H_{22}O_4$	6
	43	环阿尔廷醇 Cycloartenol	$C_{30}H_{52}O$	6
蒽醌类 Anthraquinones	44	大黄素甲醚 Physcion	$C_{16}H_{12}O_5$	10
脂肪酸类 Fatty Acids	45	癸酸 Capric acid	$C_{10}H_{20}O_2$	10
	46	棕榈酸 Palmitic acid	$C_{16}H_{32}O_2$	10
	47	油酸 Oleic acid	$C_{18}H_{34}O_2$	10
	48	辛酸 Octanoic acid	$C_8H_{16}O_2$	10
	49	月桂酸 Lauric acid	$C_{12}H_{24}O_2$	10
	50	亚油酸 Linoleic acid	$C_{18}H_{32}O_2$	10
	51	肉豆蔻酸 Myristic acid	$C_{14}H_{28}O_2$	10
	52	棕榈油酸 Palmitoleic acid	$C_{16}H_{30}O_2$	10
	53	十七碳酸 Heptadecanoic acid	$C_{17}H_{34}O_2$	10
	54	硬脂酸 Stearic acid	$C_{18}H_{36}O_2$	10
	55	十二碳酸 Dodecenoic acid	$C_{12}H_{24}O_2$	3
	56	十四碳酸 Tetradecenic acid	$C_{14}H_{28}O_2$	3
	57	2-十六烯酸 2-Hexadecenoic acid	$C_{16}H_{30}O_2$	11
	58	壬酸 Nonanoic acid	$C_9H_{18}O_2$	11
	59	苯甲酸 Benzoic acid	$C_7H_6O_2$	11
氨基酸 Amino acid	60	十五烷酸 Pentadecanoic acid	$C_{15}H_{30}O_2$	11
	61	异亮氨酸 L-Isoleucine	$C_6H_{13}NO_2$	5
	62	苏氨酸 L-Threonine	$C_4H_9NO_3$	5
	63	丝氨酸 Serine	$C_3H_7NO_3$	5
	64	谷氨酸 Glutamic acid	$C_5H_9NO_4$	5
	65	甘氨酸 Glycine	$C_2H_5NO_2$	5
	66	丙氨酸 Alanine	$C_3H_7NO_2$	5
	67	胱氨酸 Cystine	$C_6H_{12}N_2O_4S_2$	5
	68	缬氨酸 Valine	$C_5H_{11}NO_2$	5
	69	L-蛋氨酸 L-Methionine	$C_5H_{11}NO_2S$	5

续表 1 (Continued Tab. 1)

类别 Classification	编号 No.	化合物名称 Compound name	分子式 Molecular formula	参考文献 Ref.
氨基酸 Amino acid	70	氨基丁二酸 Aspartic acid	$C_4H_7NO_4$	5
	71	亮氨酸 Leucine	$C_{14}H_{19}NO_4$	5
	72	酪氨酸 Tyrosine	$C_{14}H_{19}NO_5$	5
	73	苯丙氨酸 Phenylalanine	$C_9H_{11}NO_2$	5
	74	赖氨酸 Lysine	$C_6H_{14}N_2O_2$	5
	75	鸟氨酸 Ornithine	$C_5H_{12}N_2O_2$	5
	76	组氨酸 Histidine	$C_6H_9N_3O_2$	5
	77	精氨酸 Arginine	$C_6H_{13}N_3O_3$	5
	78	脯氨酸 Proline	$C_5H_9NO_2$	5
	79	色氨酸 Tryptophan	$C_{11}H_{12}N_2O_2$	11
80	甲硫氨酸 Methionine	$C_5H_{11}NO_2S$	11	

此外, 槟榔还含有半乳糖、葡萄糖、阿拉伯糖等糖类成分及 Fe、Mn、Zn、Al、Si、B、As、Co、K、Ca、Mg

等微量元素<sup>[2,4]</sup>。



续图 1 (Continued Fig. 1)

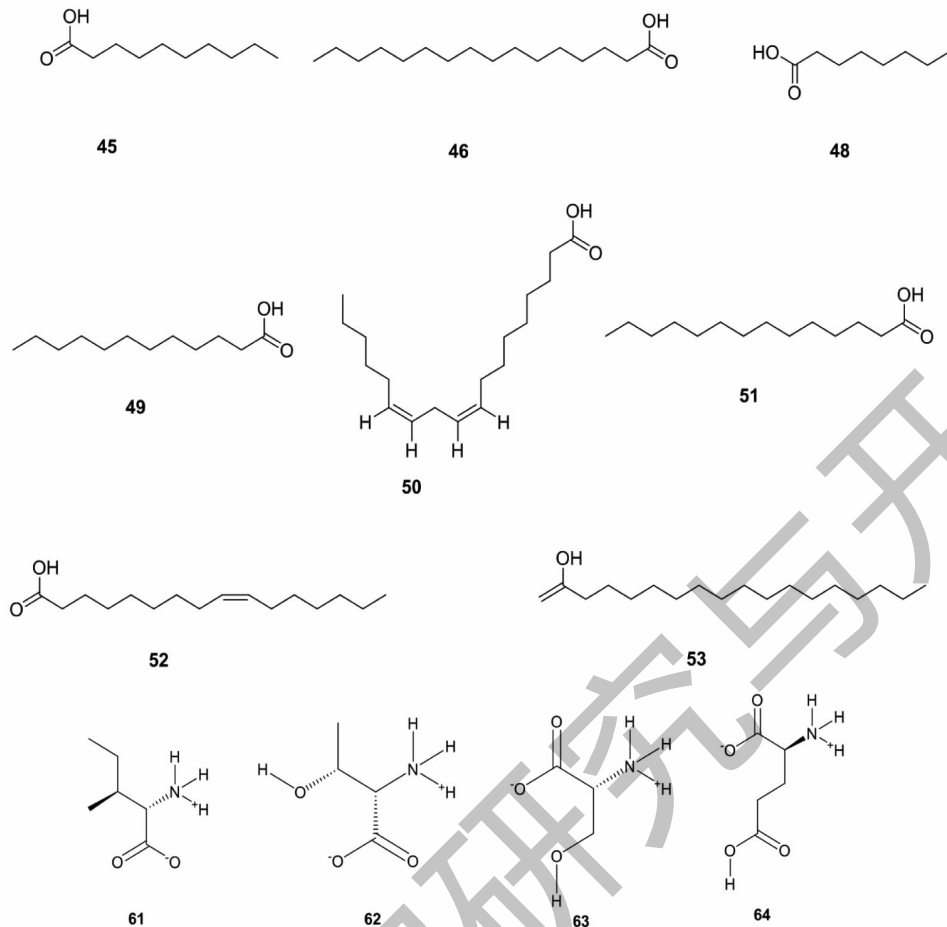


图 1 槟榔所含主要化学成分的结构

Fig. 1 Structure of main chemical components in Arecae Semen

## 2 槟榔药理作用

槟榔药理作用主要有促胃肠运动、抗疲劳、抗抑郁、抗衰老、抗氧化、消炎镇痛、抗高原缺氧、降血糖、调节血脂等。

### 2.1 促胃肠运动

自古以来,槟榔一直是中医常用的治疗消化不良、积食等疾病的药物,具有消化、消积的功能。研究表明,槟榔能增加胃平滑肌的收缩频率和幅度,使残胃率降低,并提高小肠推进率,缩短胃排空时间,其所含生物碱是促进胃肠运动的主要活性物质<sup>[12]</sup>。此外,槟榔碱具有增加肠平滑肌的收缩幅度和张力的作用,并可在 3 ~ 15 mg/kg 范围内剂量依赖性地促进小肠推进<sup>[13]</sup>。据研究,槟榔影响胃肠动力的机制可能与槟榔调节胃肠激素分泌及其对 Cajal 间质细胞的修复作用有关<sup>[14]</sup>。也有研究报道槟榔碱通过平滑肌胆碱能 M 型受体刺激大鼠胃肌条的收缩功能<sup>[15]</sup>。此外,氢溴酸槟榔碱可以抵抗大鼠胃黏膜

的损伤,促进损伤后大鼠胃黏膜的修复,这可能与降低胃蛋白酶活性和抑制胃酸分泌有关<sup>[16]</sup>。由此可推断,槟榔可以通过多种机制促进胃肠运动。

### 2.2 抗疲劳、抗抑郁作用

槟榔具有抗疲劳和抗抑郁作用。小鼠负重游泳实验结果表明,槟榔能增加肝糖原,降低血乳酸和血尿素氮,具有良好的抗疲劳生理活性<sup>[17]</sup>。在应激绝望和药物抑郁模型中,槟榔干预具有很好的抗抑郁作用<sup>[18]</sup>。槟榔的抗疲劳和抗抑郁作用可能与槟榔中的槟榔碱激活神经细胞膜上的 2 型毒蕈碱(M2)受体使人兴奋有关<sup>[19]</sup>。还可能槟榔中酚类物质通过降低单胺氧化酶 A(MAO-A)的含量和乙酰胆碱酯酶的活性使大脑中神经递质的含量增加,起到抗抑郁作用<sup>[20]</sup>。此外,槟榔的抗抑郁活性可能是由于槟榔所含二氯甲烷能调节多巴胺和 5-羟色胺水平有关<sup>[21]</sup>。

### 2.3 抗氧化、抗衰老作用

槟榔具有良好的抗氧化作用。这与槟榔中含有

的酚酸,花青素,黄酮和多糖有关。据研究,槟榔主要抗氧化活物质是酚类化合物,可清除 49.78% 的羟基自由基,抗氧化作用与酚含量成正比<sup>[22]</sup>。此外,槟榔多糖也能抑制短波紫外线辐射和  $H_2O_2$  引起的人皮肤成纤维细胞的氧化损伤<sup>[23]</sup>。

槟榔提取物对皮肤衰老和炎症反应有明显的抑制作用。据研究,槟榔提取物可以使老年大鼠记忆细胞增加,提高记忆力和学习力,提高老年大鼠的抗氧化能力起到抗衰老作用<sup>[24]</sup>。槟榔能对皮肤结缔组织蛋白有保护作用,并且对分解血管周围主要基质成分有关的酶系统和弹性蛋白酶活性有抑制作用,能够保护细胞外基质蛋白,激活重建,提高毛细血管壁韧性和再生抗衰老作用。

## 2.4 镇痛、抗炎作用

研究表明,槟榔提取物能显著抑制福尔马林引起的疼痛<sup>[25]</sup>、角叉菜胶、前列腺素和花生四烯酸引起的炎症<sup>[26]</sup>。其作用机制是槟榔中所含的槟榔碱阻碍核因子- $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) 信号通路的激活,从而抑制炎症介质和促炎细胞因子<sup>[27]</sup>起到抗炎作用。

## 2.5 抗高原缺氧作用

槟榔多酚可显著改善急性高原缺氧大鼠血氧饱和度,减轻脏器损伤,提高超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutase, SOD) 活性和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 含量及抗氧化能力,对大鼠重要脏器起到保护作用<sup>[28]</sup>。此外槟榔中的原花青素也是槟榔的抗氧化活性物质,据研究原花青素越聚合其抗氧化能力越强<sup>[29]</sup>。

## 2.6 降血糖作用

槟榔提取物具有较好的降糖能力。槟榔碱能增加 2 型糖尿病血液胰岛素,降低血脂、血糖<sup>[30]</sup>。其可能机制是槟榔碱能够抑制葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G-6-pase) 和磷酸烯醇式丙酮酸 (phosphoenolpyruvate, PEP) 从而降低糖异生过程减少葡萄糖的生产,从而降低血液中糖分含量<sup>[31]</sup>。此外,槟榔碱通过增强胰岛素对骨骼肌细胞内葡萄糖载体 4 (GLUT4)、p-PI3K 表达<sup>[58]</sup> 的抵抗作用使胰岛素更敏感,从而使胰岛  $\beta$  细胞的凋亡降低<sup>[32]</sup>, 促胰岛  $\beta$  细胞合成并提升胰岛素分泌的功能,起到降血糖含量的作用<sup>[33]</sup>。另外槟榔提取物能抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶水解多糖从而释放葡萄糖,起到降血糖作用。

## 2.7 抗菌、抑菌作用

槟榔能够抑制细菌的生长,包括链球菌、牙龈卟啉菌和烟熏菌等口腔细菌,金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、乳酸片球菌、铜绿假单胞、芒果炭疽病菌等菌株具有良好的抑菌活性<sup>[34]</sup>。据报道槟榔抗菌、抑菌主要活性成分为槟榔碱及挥发油类成分<sup>[35]</sup>。

## 2.8 其他作用

除上述药理作用外槟榔具有驱杀绦虫、猪囊尾蚴、阴道毛滴虫、新孢子虫<sup>[36]</sup> 等驱虫杀虫作用。此外,槟榔中的多酚类成分能减轻由卵清蛋白所引起过敏反应<sup>[37]</sup>。此外槟榔具有抑制小鼠骨质疏松进展的作用<sup>[38]</sup>。

综上所述,槟榔药理活性广泛,尤其在治疗消化系统和心血管系统疾病等方面药理活性显著。然而,当前多数槟榔药理活性研究只聚焦于槟榔碱或槟榔提取物,少部分聚焦于槟榔多酚的活性,对于槟榔其他成分系统的活性研究不多,很难系统全面地分析槟榔的药理活性。因此,对槟榔的其他成分全面系统研究尤为重要。

## 3 毒性作用

近年来,槟榔的毒性引起了广泛的研究和关注,主要包括口腔黏膜纤维性变、细胞毒性、生殖毒性等,尤其在致癌致突变方面研究颇多,据研究槟榔能产生兴奋感和欣快感从而使人痴迷上瘾,咀嚼槟榔成为仅次于烟草、酒精和咖啡的第四大嗜好品,而长期咀嚼槟榔能引发口腔癌、头颈癌等,因此 2003 年被国际癌症研发中心认定为一级致癌物。据统计,全球有 2 亿~6 亿人经常嚼食槟榔,我国湖南、海南和台湾三省咀嚼槟榔的人较多,据统计 2010 年湖南省湘潭市咀嚼槟榔率高达 47.1%<sup>[39]</sup>,台湾地区咀嚼槟榔占总人口的十分之一<sup>[40]</sup>。而由于长期咀嚼槟榔引起的口腔癌的情况十分严重。

关于槟榔急性毒性实验显示小鼠口服槟榔  $LD_{50}$  为 129.64 g/kg<sup>[41]</sup>。槟榔固体饮料对小鼠口服  $LD_{50}$  为 8 181 mg/kg<sup>[42]</sup>。对斑马鱼幼鱼槟榔所含总生物碱  $LC_{50}$  值为 136.14  $\mu g/mL$ 、总鞣质的  $LC_{50}$  值为 21.52  $\mu g/mL$ <sup>[43]</sup>。槟榔的毒性作用主要表现为促口腔黏膜纤维性变、细胞毒性、生殖毒性等,槟榔毒性作用的主要化学成分及作用机制各不相同(见表 2)。

表 2 槟榔毒性作用

Table 2 Toxic effect of Arecae Semen

毒性作用 Toxic effect	主要成分 Main component	可能机制 Possible mechanism	参考文献 Ref.
致口腔黏膜下纤维性变、口腔鳞状细胞癌	槟榔碱	(1)上调口腔黏膜成纤维细胞中 mRNA 的表达; (2)通过 NF- $\kappa$ B 的表达及相关组织的炎症反应诱发口腔黏膜纤维性变;(3)高浓度槟榔碱抑制口腔黏膜成纤维细胞活性、胶原吞噬能力,抑制口腔黏膜成纤维细胞微丝骨架聚合; (4)诱导人脐静脉内皮细胞凋亡; (5)抑制血管内皮细胞增殖,并使其异常分泌内皮素 1; (6)使细胞凋亡相关蛋白 Caspase-3、Caspase-8 蛋白表达量增加,抑制细胞内 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)表达,进而导致上皮萎缩。	44, 45
细胞毒性(促肝细胞,脾细胞,成肌细胞,淋巴细胞,内皮细胞和上皮细胞凋亡)	槟榔碱、原花青素	通过干扰肝细胞超微结构导致小鼠肝毒性,对肝细胞超微结构的研究显示核减小,糙面内质网系统膨胀,脂肪加厚,血清中与肝毒有关的酶出现上调;	46, 47
生殖毒性(精子数量和活力的下降及精子形态异常、毒害胚胎)	槟榔碱	促进甲基化合物大量消耗,产生严重细胞毒性,使胚胎发育受阻甚至导致畸形胎。	48
甲状腺功能退化	槟榔碱	抑制小鼠睾丸支持细胞紧密连接蛋白的表达,诱导紧密连接蛋白的重组,降低小鼠精子活性,导致雄性小鼠生殖功能障碍。	49
前列腺增生肥大	槟榔碱	抑制甲状腺激素释放。	50
胚胎生长抑制作用	槟榔碱	增加前列腺内激素受体的表达。	51

据报道槟榔除了上述毒性作用外咀嚼槟榔还存在容易产生依赖性,引起心血管疾病、代谢综合征和全身炎症的发生等疾病<sup>[52]</sup>。此外,氢溴酸槟榔碱轻微抑制人肝微粒体中细胞色素 P450 亚型酶活性,提示槟榔嗜好者使用细胞色素 P450 亚型酶的底物药物时,有代谢相互作用的风险<sup>[53]</sup>。

#### 4 质量标志物(Q-Marker)预测分析

对槟榔化学成分、药理作用及毒性作用研究现状进行归纳总结发现,槟榔含有多种化学成分,并且其药理作用是通过多种成分多途径实现的,但其主要药效成分尚未明确。归纳总结槟榔毒性作用研究现状发现,其药效成分及毒性成分可能是同一种成分,如槟榔碱、原花青素等,因此急需明确槟榔质量标志物及其适宜量的掌控,因此基于中药质量标志物的核心概念,从以下几个方面对槟榔质量标志物进行预测,以期为制定科学合理的槟榔质量控制标准提供参考。

##### 4.1 基于植物亲缘学成分特有性的预测分析

槟榔(*Areca catechu* L.)是棕榈目、棕榈科植物,棕榈目只有棕榈科一科,约 210 属。在我国主要分布在南方各省,大约有 28 属 100 余种。槟榔为槟榔属常绿乔木。高 10~30 m 直立茎,有环状叶痕;雌雄同株,花序多分枝,长 25~30 cm;果长圆形或卵球形,长 3~5 cm,橙黄色,中果皮厚,纤维质;种子

卵形,花果期 3~4 月。槟榔原产于马来西亚,中国主要分布在云南、海南及台湾等热带地区。亚洲热带地区广泛栽培<sup>[54]</sup>。棕榈科植物主要含有黄酮、生物碱、多酚和缩合鞣质等成分,其中生物碱、丹宁浓缩物被认为是槟榔特有成分<sup>[10,55]</sup>。此外槟榔含有的特征性鞣质类化合物有花青素 A1、原花青素 B1、B2、槟榔鞣质 A1、B1、C1、A2、A3、B2<sup>[4,8]</sup>等。根据化学成分的固有性,生物碱、单宁浓缩物、鞣质类成分可作为槟榔的候选 Q-Marker。

##### 4.2 基于化学成分可测性的 Q-Marker 预测分析

中药所含化学成分具备可测性,具有明确的化学结构,是确定质量标志物的重要依据。在对槟榔化学成分研究现状进行综述部分总结到槟榔现有测得成分 80 个,其中槟榔碱为 2020 年版《中国药典》中槟榔的质量评价指标成分,规定槟榔碱含量不得少于 0.2%<sup>[56]</sup>。此外,Qu 等<sup>[57]</sup> HPLC 法测定了槟榔碱、槟榔次碱及去甲基槟榔碱和去甲基槟榔次碱含量建立了准确、简便、重复性好的槟榔中 4 种生物碱含量的测定方法。Hui 等<sup>[58]</sup> 研究炮制对槟榔化学成分的影响时对槟榔所含鞣质、槟榔碱及 18 种氨基酸进行了测定。Ma<sup>[59]</sup> 采用紫外分光光度法和高相液相法对槟榔中总多酚及儿茶素类物质进行含量测定。测定槟榔中总多酚含量在 9.8~58.8  $\mu\text{g/ml}$  范围内,儿茶素含量 1.30%~5.90%、表儿茶素含量

0.77%~2.40%、原儿茶酸含量0.1%。综上所述,化学成分可测性原则槟榔所含槟榔碱、槟榔次碱、去甲槟榔碱及去甲槟榔次碱等生物碱类成分及鞣质类、氨基酸类、多酚类成分(见表1)可作为槟榔Q-Marker选择的参考成分。

#### 4.3 基于现代药理研究的Q-Marker预测分析

根据上述对槟榔药理作用研究现状综述分析,槟榔促胃肠运动与其所含槟榔碱、氢溴酸槟榔碱等生物碱成分相关;槟榔抗疲劳、抗抑郁作用与其所含槟榔碱及酚类成分相关;抗氧化、抗衰老作用与槟榔所含花青素等酚类成分相关;镇痛、抗炎作用与槟榔碱相关;抗高原缺氧作用与槟榔所含酚类成分相关;降糖作用与槟榔所含槟榔碱相关;抗菌抑菌作用与槟榔碱相关。综上所述,根据现代药理研究分析,槟榔所含槟榔碱等生物碱类成分及花青素等酚类成分可作为槟榔Q-Marker选择的参考成分。

#### 4.4 基于传统药性、功效的Q-Marker预测分析

传统中医学认为,槟榔味辛、苦,性温,归胃、大肠经,具有杀虫消积,降气行水,截疟的功效,通常被用于驱杀寄生虫和助消化。《名医别录中》记载“槟榔具有利尿、助消化和驱虫作用”<sup>[60]</sup>。蒙医学认为槟榔味辛、苦,性温具有保肾、益肾、固齿、驱虫功效。蒙医临床上主要用于治疗腰骶部坠痛、肾赫依、肾痼疾、蛔虫病、绦虫病、主脉赫依病、齧齿牙痛等症<sup>[61]</sup>。《蒙药正典》<sup>[62]</sup>记载“槟榔治肾病,治牙药之上品”。传统药性药味与功效相关性认为槟榔以其辛味温性达温肾、保肾、利尿消肿、健胃开郁功效,其苦味达驱虫、固齿、解毒、镇静等功效。而据现代研究表明辛味药中含化学成分含量依次为挥发油类>苷类>生物碱类>有机酸>无机盐>氨基酸<sup>[63]</sup>,而苦味药中含化学成分含量依次为生物碱>挥发油>黄酮苷>糖<sup>[64]</sup>。因此,根据传统药性、功效推测槟榔所含挥发油类、苷类、生物碱类成分(见表1)可作为槟榔Q-Marker选择的参考成分。

#### 4.5 基于用药配伍的Q-Marker预测分析

复方为传统医药临床治疗疾病的主要形式,是传统医学辨证论治理论的具体体现。而槟榔配伍组成不同复方药效不尽相同。如槟榔配伍木香、青皮、陈皮等九味药组成中药复方木香槟榔丸<sup>[65]</sup>,主治积滞内停,湿蕴生热证。脘腹痞满胀痛,赤白痢疾,里急后重,或大便秘结,舌苔黄腻,脉沉实者;此外槟榔配伍木香、枳壳,及乌药组成四磨汤用于治疗小儿乳食积滞、厌食、咳喘和心下痞满等症<sup>[66]</sup>。《传统蒙药

与方剂》(上)<sup>[67]</sup>中汇总了槟榔配伍复方120个,槟榔配伍木香、枳壳、使君子、苦楝皮用于驱杀虫方;槟榔与石榴、白豆蔻、肉桂、萆薢、干姜、硃砂配伍成温肾固精方,用于治疗肾寒滑精、腰腹冷痛、赤白带下等症;槟榔与寒水石、麝香、没药、阿魏、金色诃子等配伍成固齿方用于防止牙齿松动。Chen<sup>[68]</sup>以槟榔碱、盐酸小檗碱、大黄素和大黄酚的含量为标准建立了木香槟榔丸的质量标准,其中槟榔碱为槟榔所含成分。Fu<sup>[69]</sup>也以槟榔中含量较高的活性成分槟榔碱作为指标成分去检测木香槟榔丸的有效成分。Luo<sup>[70]</sup>以槟榔碱作为四磨汤的质量检测指标,为四磨汤质量标准提高提供参考。可见槟榔碱是作为槟榔复方的药效成分,可将槟榔碱作为槟榔用药配伍的Q-Marker选择参考和依据。

#### 4.6 基于炮制影响化学成分的预测分析

槟榔炮制方法有炒制、煨制、炙等,现多用炒制,传统医学临床上槟榔有生用也有熟用之分,生槟榔长于驱除寄生虫;焦槟榔善于消食化滞;炭槟榔善于消积止血,治疗血痢。2020版《中国药典》<sup>[56]</sup>收录了生槟榔和焦槟榔。据报道槟榔生品、炒黄、焦品的生物碱、氨基酸、鞣质、微量元素的含量具有明显的变化<sup>[58]</sup>。此外,He<sup>[71]</sup>发现了槟榔在炒制过程中新增了2-羟基-5-羟甲基-2-呋喃甲醛、麦芽酚、5-羟甲基糠醛等3个新成分。Peng<sup>[4]</sup>发现槟榔炒焦后产生5-HMF和Maltol等新成分。此外,炒焦后槟榔的还原性糖及氨基酸含量有明显降低。因此,可将槟榔生物碱、鞣质、微量元素、氨基酸、还原性糖及2-羟基-5-羟甲基-2-呋喃甲醛、麦芽酚、5-羟甲基糠醛等作为槟榔的候选Q-Marker进行深入研究。

#### 4.7 基于入血成分的预测分析

中药成分须经过吸收入血且血药浓度达到一定程度才有可能发挥药效,因此,通过考察槟榔入血成分,确定槟榔的候选Q-Marker,是有效的办法之一。Liu<sup>[72]</sup>研究槟榔水提液和槟榔碱对小鼠血清代谢物的影响得出结果灌胃烟果、青果槟榔水提液与纯槟榔碱的小鼠相比仅灌胃蒸馏水的小鼠其血清中植物鞘氨醇、枯茗醛、夹竹桃麻素、反式肉桂醛、 $\alpha$ -麦角环肽和氢化肉桂酸的含量更高。Wang<sup>[73]</sup>对大鼠灌胃槟榔水提液的入血成分及尿液成分进行了分析。从中确认了3-哌啶甲酸甲酯、N-氧化槟榔次碱、异去甲槟榔次碱、槟榔碱等共41个入血成分包括9个原型成分和32个代谢产物,原型成分分别有去甲槟榔次碱、异去甲槟榔次碱、槟榔次碱、去甲槟榔碱、3-哌



啉甲酸甲酯、槟榔碱、原花青 B2、儿茶素和表儿茶素。因此, 可将此 9 种入血原型成分可作为槟榔 Q-Marker 的候选成分。

## 5 结语

槟榔作为传统中药(民族药物)具有悠久的历史, 药效广泛, 且临床效果良好。目前, 国内外学者已在槟榔的化学成分、药理作用和质量评价等方面取得了一系列研究成果。本文在对槟榔化学成分及药理作用、毒性作用进行了综述的基础上, 根据槟榔特有化学成分、可测化学成分、传统药性功效、配伍用药、炮制对化学成分的影响、入血成分方面对

槟榔可能的候选 Q-Marker 进行了文献分析和推测。将所推测所得可作为槟榔 Q-Marker 的候选成分导入 Excel 表格中, 以出现次数作图结果如图 2。从图中可知槟榔 Q-Marker 候选成分有生物碱类、多酚类、氨基酸类、挥发油类及微量元素, 其中生物碱类及酚类成分最为关键。生物碱类成分中槟榔碱、去甲槟榔碱、槟榔次碱、去甲槟榔次碱、异去甲槟榔次碱、高槟榔碱等 6 种成分; 多酚类成分有原花青素 B2、儿茶素、表儿茶素等 3 种成分; 氨基酸类化合物有苯丙氨酸和月桂酸等 2 种成分最为关键。

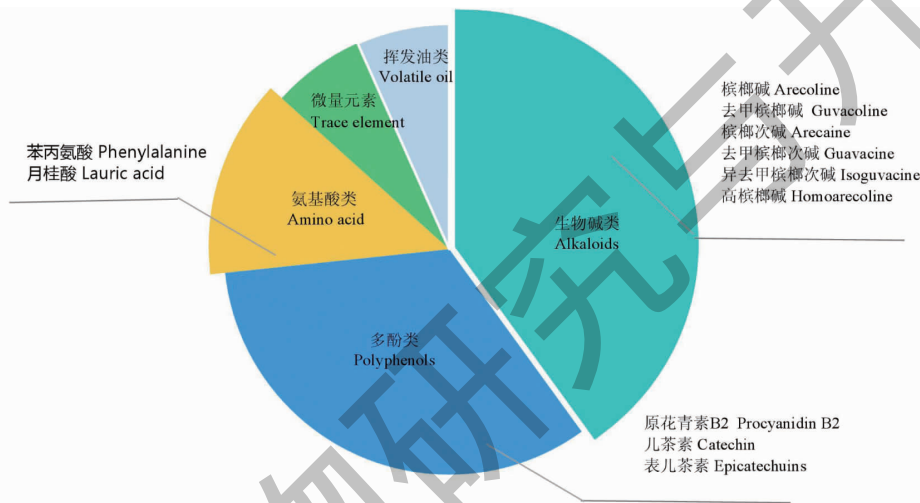


图 2 槟榔质量标志物预测分析图

Fig. 2 Prediction analysis of Arecae Semen quality markers

综上所述, 建议将生物碱类及酚类成分可作为槟榔质量标志物的首选物质, 氨基酸类可作为备选物质。其中生物碱类成分槟榔碱、去甲槟榔碱、槟榔次碱、去甲槟榔次碱等槟榔碱成分可作为槟榔的关键候选 Q-Marker。本研究初步确定了槟榔质量标志物的参考化合物, 为其质量标准体系的建立提供参考, 为推动槟榔的全面开发研究以及临床应用提供科学依据。

## 参考文献

- Jia MR, et al. Chinese Ethnic Medicine Dictionary(中国民族药词典)[M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2016, 73.
- Han L. Studies on extraction and separation of antioxidant constituents from *areca* nut[D]. Haikou: Hainan University(海南大学), 2010.
- Shen XL, et al. Research progress in the chemical constitu-

- ents and pharmacology of betel nut[J]. J Yichun Coll(宜春学院学报), 2009, 31: 95-97.
- Peng W. Processing mechanisms of the charred areca nut's characteristics of "good at relieving dyspepsia" and the suitable arecoline content in charred areca nut[D]. Chengdu: Chengdu University of Chinese Medicine(成都中医药大学), 2017.
- Yin MS. Research into chemical constituents and pharmacological activities in *Areca catechu* L. [J]. Food Res Dev(食品研究与开发), 2021, 42: 219-224.
- Yang WQ, et al. Chemical constituents from the fruits of *Areca catechu*[J]. J Chin Med Mater(中药材), 2012, 35: 400-402.
- Wang MY, et al. Determination of polyphenols in *Areca catechu* by HPLC[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2011, 23: 101-104.
- Ma YT, et al. Tannins from betel nuts[J]. J Chin Chem, 1996, 4: 77-81.
- Mu XN, et al. Chemical constituents from the fruits of *Areca*

- catechu[J]. J Jinan Univ(暨南大学学报),2014,35:56-60.
- 10 Zeng Q. Study on the chemical constituents of areca nut[D]. Changsha: Central South University of Forestry and Technology(中南林业科技大学),2007.
  - 11 Guo ZK, et al. GC-MS Analysis of liposoluble constituents in fruits of *Areca catechu* L. [J]. Mod Chin Med(中国现代中药),2012,14:1-3.
  - 12 Yang M, et al. Impact of raw betel nuts and parched betel nuts on the gastrointestinal smooth muscle of rats *in vitro* before and after alkaloid removed[J]. Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med(云南中医中药杂志),2014,35:54-56.
  - 13 Zhou XZ, et al. The effect of arecoline hydrobromide on the time-effect and dose-effect relationship of small intestine propulsion in mice[J]. Chin J Vet Drug(中国兽药杂志),2007,41:28-30.
  - 14 Wang P. Exploration of the gastric motility promoting effect of betel nut and its effective components[D]. Nanjing: Nanjing Medical University(南京医科大学),2012.
  - 15 Zhang JH, et al. The effect of arecoline hydrobromide on the motility of isolated gastric smooth muscle strips in rats[J]. Guangdong Med J(广东医学),2016,37:2881-2885.
  - 16 He JJ, et al. Study on the protective effect of Arecoline hydrobromide on gastric mucosa injury[J]. Jilin Med J(吉林医学),2022,43:293-296.
  - 17 Sun J, et al. Effect of Semen arecae on multichannel electrogastrogram and motilin and corticotropin-releasing hormone levels of healthy people[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理),2016,27:281-285.
  - 18 Pei HY, et al. Antidepressant effect of *Areca catechu* L. on mice and its mechanism[J]. Chin J Comp Med(中国比较医学杂志),2022,32:24-32.
  - 19 Yang YR, et al. Arecoline excites rat locus coeruleus neurons by activating the M2-muscarinic receptor[J]. Chin J Physiol,2000,43:23-28.
  - 20 He JY, et al. Study on the antidepressant effect of total phenols from betel nut seeds[J]. J Chin Med Mater(中药材),2013,36:1331-1334.
  - 21 Khan S, et al. Effect of dichloromethane fraction of *Areca catechu* nut on monoamines associated behaviors and tyramine pressor sensitivity in rodents [J]. Pakistan J Pharm Sci,2014,27:82.
  - 22 Li CC, et al. Antiradical capacity and reducing power of different extraction method of *Areca catechu* seed[J]. African J biotech,2015,9:7831-7836.
  - 23 Tang MM, et al. *In vitro* antioxidant activities and protective effects of polysaccharides from *Areca catechu* L. seed [J]. Chin J Trop Crops,2015,36:1136-1141.
  - 24 Liu YL, et al. Study on the anti aging effect of Hainan betel nut extract[J]. Chin Trop Med(中国热带医学),2017,17:123-125.
  - 25 Amol M, et al. Potential analgesic anti-inflammatory and antioxidant activities of hydroalcoholic extract of *Areca catechu* L. nut[J]. Food and Chem Tox,2010,48:26.
  - 26 Shagufta KM, et al. Studies on anti-inflammatory and analgesic activities of betel nut in rodents[J]. J Ethnopharmacol,2011,135:55.
  - 27 Wu JT. A study of the anti-inflammatory activity of and influence on the NF-kappa B signaling pathways by Arecoline [D]. Guangzhou: South China Agricultural University(华南农业大学),2016.
  - 28 Huo Y, et al. Betel nut polyphenols provide protection against high-altitude hypoxia in rats[J]. J Nanfang Med Univ,2021,41:51.
  - 29 Weng CL, et al. Areca nut procyanidins prevent ultraviolet light B-induced photoaging via suppression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinases in mouse skin[J]. Drug Chem Toxicol,2019,45:32.
  - 30 Chen SQ, et al. Optimization and hypoglycemic activity of ultrasound-assisted extraction of polyphenols from betel-nut [J]. Forest By-Product Spec Chin(中国林副特产),2022,1:8-11.
  - 31 Yao QX, et al. Arecoline improved glucose and lipid metabolism in type 2 diabetic rats[J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报),2009,25:1477-1481.
  - 32 Chen MH, et al. Arecoline up-regulated the expression of GLUT4 and p-PI3K of skeletal muscle in high fructose induced insulin resistant rats[J]. J Univ South China; Med(中南医学科学杂志),2012,40:17-19.
  - 33 Song F, et al. Inhibitory effects of areca nut extract on the activity of  $\alpha$ -glucosidase[J]. Food Res Dev(食品研究与开发),2019,40:78-83.
  - 34 Arathi G, et al. *In vitro* antimicrobial efficacy of aqueous extract of areca nut against *Enterococcus faecalis* [J]. Indian J Res Pharm Biotech,2015,3:147-150.
  - 35 Wang Y, et al. Analysis of the volatile oil components and antibacterial activity of dried and fresh areca nuts[J]. Food Sci Tech(食品科技),2021,46:215-220.
  - 36 Liang XY. The preliminary study on the effect and mechanism of arecoline hydrobromide anti-*Neospora caninum* [D]. Yanbian: Yanbian University(延边大学),2021.
  - 37 Wang CC, et al. Oral supplementation with areca-derived polyphenols attenuates food allergic responses in ovalbumin-sensitized mice [J]. BMC Complement Altern Med,2013,

- 13;202.
- 38 Chen R, et al. Effects of areca nut water extract on bone mineral density and oxidative stress status in osteoporosis mice [J]. *Guangdong Med J* (广东医学), 2015, 36; 841-843.
- 39 Huang XT, et al. Study on the effect of arecoline hydrobromide on the expression of CYP2B in rat liver *in vivo* and its mechanism [J]. *Chin Tradit Herb Drug* (中草药), 2016, 47; 3668-3672.
- 40 Tang YF. Sampling survey on incidence of chewing betel nut and oral submucosal fibrosis among urban and rural residents in Xiangtan City, Hunan Province [D]. Changsha: Central South University (中南大学), 2010.
- 41 Fu X, et al. Study on acute toxicity and cumulative toxicity of *Areca catechu* solid beverage [J]. *Trop Agric Eng* (热带农业工程), 2010, 34; 1-3.
- 42 Lin QH, et al. Acute toxicity of alkaloids and tannins in raw *Arecae Semen* to zebrafish [J]. *J Chin Med Pharm* (中医药学报), 2019, 47; 43-46.
- 43 Chang YC, et al. Arecoline induced myofibroblast transdifferentiation from human buccal mucosal fibroblasts is mediated by ZEB1 [J]. *J Cell Mol Med*. 2014, 18; 698-708.
- 44 Prabhu RV, et al. Areca nut and its role in oral submucous fibrosis [J]. *J Clin Experim Dent*, 2014, 6; 569-575.
- 45 Gu G, et al. Effect of the aqueous extract of betel nut and arecoline on hepatocyte apoptosis in mice [J]. *Pharm Clin Chin Mater Med*, 2013, 29; 56-59.
- 46 Uzunhisareikli M, et al. Protective effects of vitamins C and E against hepatotoxicity induced by methyl parathion in rats [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2011, 74; 2112-2118.
- 47 Gu GH, et al. Effect of the aqueous extract of betel nut and arecoline on hepatocyte apoptosis in mice [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2013, 29; 56-59.
- 48 Zhou JH, et al. The hepatotoxicity and testicular toxicity induced by arecoline and protective effects of vitamins C and E [J]. *Korean J Physiol Pharm*, 2014, 18; 143-148.
- 49 Saha I, et al. Arecoline augments cellular proliferation in the prostate gland of male Wistar rats [J]. *Tox Appl Pharm*, 2011, 255; 160-168.
- 50 Zhu SR, et al. Effects of arecoline on the development of rat embryo limb bud cartilage *in vitro* [J]. *Chin New Drugs J* (中国新药杂志), 2021, 30; 2157-2165.
- 51 Mirza SS, et al. Areca nut chewing and dependency syndrome; Is the dependence comparable to smoking A cross sectional study [J]. *Subst Abuse Treat PR*, 2011, 6; 23.
- 52 Xiao RM, et al. Effect of arecoline hydrobromide on human hepatic cytochrome P450 activity *in vitro* [J]. *Chin J Modern Med* (中国现代医学杂志), 2018, 28; 30-34.
- 53 Liu XJ, et al. Understanding "edible betel nut" and "medicinal betel nut" with traditional Chinese medicine thinking [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2021, 52; 248-254.
- 54 Editorial Committee of flora of China. *Flora of China* (中国植物志) [M]. Beijing: Science Press, 1991.
- 55 Peng W, et al. *Areca catechu* L. (Arecaceae): a review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164; 340-356.
- 56 Chinese Pharmacopoeia Commission. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (中华人民共和国药典) [M]. 2020. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020; 365.
- 57 Qu WJ, et al. Simultaneously determination of 4 alkaloids in *Arecae Semen* by HPLC [J]. *Cent South Pharm* (中南药学), 2020, 18; 485-488.
- 58 Hui QS, et al. Effect of processing on the chemical composition of *Areca catechu* [J]. *Chin Tradit Patent Med* (中成药), 2007, 29; 1331-1335.
- 59 Ma JH, et al. Determination of total polyphenols and catechins in betel nut polyphenol extracts [J]. *The J Pharm Pract* (药学实践杂志), 2022, 40; 243-247.
- 60 Tao HJ. *List of Famous Doctors* (名医别录) [M]. Beijing: People's Health Press, 1986; 145-146.
- 61 Luo BS. *Mongolian Pharmacy* (蒙药学) [M]. Hohhot: Inner Mongolia People's Press, 2006; 290.
- 62 Zhan BLDEJ. *Mongolian Medicine Canon* (蒙药正典) [M]. Beijing: Ethnic Press, 2006; 100-101.
- 63 Yan YQ, et al. The relationship between the pungency and meridian tropism, action, and chemical composition of drugs [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1987, 12; 55-58.
- 64 Yan YQ, et al. The relationship between bitterness and meridian tropism, action, and chemical composition of drugs [J]. *Modern Appl Pharm* (现代应用药理学), 1987, 4; 12-15.
- 65 Jiang J. Clinical application of Muxiang Binglang Pills [J]. *Fujian J Tradit Chin Med* (福建中医药), 2008, 39; 40-41.
- 66 Huang MY, et al. Research progress in clinical application of Simo Tang [J]. *J Pract Tradit Chin Med* (实用中医药杂志), 2019, 35; 1552-1554.
- 67 Ba GN. *Traditional Mongolian Medicine and Prescriptions* (传统蒙药与方剂) [M]. Hohhot: Inner Mongolia People's Press, 2006; 287, 353, 619.
- 68 Chen Ying. Study on the quality standard of Muxiang Binglang pills [D]. Jinzhou: Liaoning Medical College (辽宁医学院), 2011.