DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20250209

槟榔致口腔癌发病机制及流行病学研究综述

赵振宇[1]，苏小静[2]，郑玉[2]，李佳[2]，贺小宁[2]，侯建华[1]*

（1.吉林大学口腔医院，吉林 长春 130021；
2.海南医科大学第二附属医院，海南 海口 570100）

【摘要】槟榔是一种传统嗜好品，因其致癌性已被世界卫生组织列为1类致癌物。本文系统梳理了槟榔成分及其代谢产物在口腔癌变进程中的作用机制，重点剖析了槟榔碱介导的细胞信号通路异常、亚硝胺类化合物的DNA烷基化效应、氧化应激引发的基因组不稳定性，以及促癌微环境构建等关键病理环节。结合全球流行病学数据与区域暴露特征差异，揭示了长期咀嚼槟榔与口腔黏膜下纤维化（OSMF）等癌前病变及口腔鳞状细胞癌（OSCC）的发生之间存在剂量–效应关系。未来需加强跨学科技术整合以解析槟榔导致口腔癌变的动态过程，并基于不同地域特征制定防控策略，为降低相关疾病负担提供科学依据。

【关键词】口腔癌；咀嚼槟榔；分子机制；流行病学

中图分类号：R739.8　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096−8965（2025）02−0066−07

Review on the pathogenesis and epidemiology of oral cancer induced by *Areca catechu* L.

Zhao Zhenyu[1], Su Xiaojing[2], Zheng Yu[2], Li Jia[2], He Xiaoning[2], Hou Jianhua[1]*

(1. Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China;
2. The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570100, Hainan, China)

【**Abstract**】*Areca catechu* L., a traditional masticatory widely consumed in Asia, has been classified as a Group 1 carcinogen by the International Agency for Research on Cancer (IARC) of the World Health Organization due to its confirmed association with oral and oropharyngeal cancers. This study systematically elucidates the mechanistic roles of areca nut components and their metabolites in oral carcinogenesis, with a focus on four pivotal pathological processes: arecoline-induced aberrant cell signaling pathways, DNA alkylation by nitrosamine derivatives, oxidative stress-induced genomic instability, and pro-tumorigenic microenvironment remodeling. By integrating global epidemiological data with regional exposure differences, a dose-response relationship was revealed between long-term betel quid chewing and the development of oral squamous cell carcinoma (OSCC) and precancerous lesions such as oral submucous fibrosis (OSMF). Strengthening interdisciplinary integration is needed to elucidate the dynamic process of *Areca catechu* L. - induced oral carcinogenesis and to develop region-specific prevention and control strategies, providing a scientific basis for reducing the burden of related diseases.

【**Keywords**】Oral cancer; *Areca catechu* L. chewing; Molecular mechanisms; Epidemiology

收稿日期：2025-04-13；**修回日期**：2025-05-15

基金项目：海南省自然科学基金高层次人才项目（820RC768）

通信作者：侯建华（1978-），男，河北唐山人，副教授，硕士研究生导师，主要从事口腔临床医学研究，E-mail：houjh@jlu.edu.cn

0 引言

槟榔咀嚼具有明显的地域、文化特征，是东南亚、南亚和中国部分地区的传统习俗，在中国湖南、海南、台湾咀嚼率较高，部分地区的男性嚼食率超过30%。全球约6亿人长期食用槟榔[1]。在中国黎族文化中，嚼槟榔被视为一种美的展现，而牙齿被染成黑色则象征着极致美。槟榔消费与口腔癌的关联最早由印度学者提出，近年来研究证实槟榔单独使用即可致癌[2]。2003年槟榔被世界卫生组织的国际癌症研究中心认定为1类致癌物。吃槟榔与发生口腔癌的风险呈剂量依赖性：每日咀嚼槟榔数量越多、持续时间越长，癌变风险越高[3]。槟榔不仅通过化学毒性直接损伤口腔黏膜，还通过诱导成瘾行为加剧口腔癌变风险[4]，长期咀嚼槟榔者容易对其产生依赖，如果同时配合烟草和酒精，成瘾及癌变的风险显著增加，曾有研究结果表明吸烟并且食用槟榔者的口腔癌风险是普通人群的8.4倍，三者并用风险高达123倍，而这类人群也是发生各种恶性肿瘤的高危人群[3,5-7]。本文结合最新研究，总结了槟榔致癌的分子机制及流行病学特征，制定了相关预防策略。

1 槟榔的主要致癌成分

1.1 生物碱类化合物

槟榔果中含有丰富的生物碱，主要包括槟榔碱、槟榔次碱、去甲基槟榔碱等[8]，槟榔的生物碱类化合物有多种作用，包括抗炎、驱蚊、保护心血管、调节代谢，同时也有致癌、成瘾性等作用，长期使用可导致心理依赖，戒断时会出现焦虑、抑郁[9]。槟榔果中槟榔碱是致病的关键成分，为2B类致癌物，含量高且有非常强的生物活性，据相关研究，无论槟榔果是否成熟均可检测到槟榔碱[10]。槟榔碱的释放高度依赖咀嚼行为，槟榔加工过程可能破坏部分细胞壁，但咀嚼仍是触发大量释放的关键步骤，通过咀嚼破坏细胞结构，促使槟榔碱从细胞液泡中释放，咀嚼时唾液分泌会增加，槟榔碱溶解于唾液中形成溶液，经口腔黏膜吸收[3,11]。Ko等[12]的研究表明咀嚼时间越长（如持续咀嚼15 min以上），槟榔碱释放量显著增加，咀嚼方式与时长可能影响特定致癌标志物的表达水平[10]；Sharan等[13]的研究表明长期咀嚼者可能因口腔黏膜适应性增厚，导致槟榔碱吸收效率降低，但总摄入量仍显著高于非咀嚼者。槟榔碱通过激活腹侧背盖区的多巴胺能神经元，导致伏隔核释放多巴胺，产生愉悦感等方式增加其成瘾性[12]，槟榔碱也具有胆碱能激动剂特性，可通过诱导细胞周期阻滞及DNA损伤等方式引发毒性效应[14]。槟榔次碱是槟榔碱的主要代谢产物，它通过肝脏CYP450酶系代谢而生成，槟榔次碱通过激活NADPH氧化酶，在口腔上皮细胞中诱导活性氧（Reactive Oxygen Species，ROS）爆发式积累，导致DNA链断裂，直接导致口腔上皮细胞DNA损伤[15-16]。去甲槟榔碱是槟榔中另一类生物碱，含量约为总生物碱的10%～15%。其结构与γ-氨基丁酸类似，可通过血脑屏障并影响中枢神经系统功能，但其主要毒性效应集中于口腔局部[17]，造成口腔损害。由于槟榔制品种类繁多，对于具体产品的生物碱特定含量的相关研究，无法全面比较不同制品之间的生物碱含量[18]，未来可进一步研究。

1.2 多酚类化合物

槟榔中多酚类物质占干重的5%～15%，包括槟榔鞣质、没食子酸、儿茶素等，其中鞣质是最主要的多酚类成分，有研究表明其通过中和自由基、阻断脂质过氧化反应以及激活Nrf2/ARE信号通路等方式，能够发挥对口腔黏膜细胞的保护作用[1,19]。然而，另一项大规模人群研究显示，长期咀嚼槟榔人群的口腔癌发病率较对照组显著提升，这也提示多酚的抗氧化效能可能被槟榔基质中致癌物的促氧化作用所抑制[3]，其作用存在两面性，可能也与其含量相关，有研究表明，鞣花酸是没食子酸的二聚衍生物，属于多酚二内酯，鞣花酸在低浓度（<10 μmol/L）时通过抗氧化抑制肿瘤，但高浓度（>50 μmol/L）时通过ROS促进口腔癌侵袭[20]。另外，值得注意的是，槟榔制品的加工工艺对其活性成分的稳定性具有关键影响，在大多数传统制备工艺中，槟榔果被包裹于涂有熟石灰的槟榔叶内，熟石灰不仅会提高pH值，还能够促进胶原交联，导致口腔黏膜特征性纤维化[21]，而槟榔中的多酚在碱性环境（比如添加熟石灰）时，会转化为促氧化剂，产生ROS，诱导DNA氧化损伤[22]，一项体外实验研究表明，熟石灰的应用可以增强槟榔基质中多酚类化合物溶出效率，但伴随的pH值升高与热处理协同作用下，可能通过非酶促氧化途径诱导黄樟素等基因毒性成分的释放而造成致癌的潜力[23]，由此可见，多酚在不同的酸碱环境中，生物活性会发生改变，产生致癌作用[1]。多酚类物质与槟榔碱也有协同效应，研究揭示鞣花酸通过Fenton反应产生ROS，而槟榔碱能够通过抑制超氧化物歧化酶活性从而加剧氧化应激[24]，加速口腔癌的发生。

2 致癌机制

2.1 物理损伤与慢性炎症

槟榔质地较韧，粗纤维硬度较高，长期嚼用会造成牙齿损坏、口腔黏膜破坏等，从而引发龋齿、口腔黏膜下纤维化等疾病，而口腔黏膜下纤维化是口腔癌的主要病因。目前市场上的咀嚼槟榔制品通常由新鲜或加工槟榔果与其他辅料组合而成，作为单一成分或复合制剂被广泛使用，对人类均有致癌作用[21,25-26]。传统制备工艺中，槟榔果被包裹于涂有熟石灰的槟榔叶内，经折叠固定形成三角形的咀嚼块[21]，当置于口腔中持续咀嚼时，由于槟榔纤维质地坚硬且粗糙，会对口腔黏膜产生一定程度的机械性切割与摩擦，长期咀嚼会反复摩擦口腔黏膜，导致机械性损伤。长期慢性损伤可诱发局部持续性炎症反应，破坏口腔黏膜屏障的完整性，导致修复过程中细胞异常增殖及基因突变易感性增高。随着病程进展，黏膜组织出现纤维化、增厚，最终可能进展为口腔黏膜下纤维化（Oral Submucous Fibrosis，OSMF），其是口腔癌的癌前病变，最终增加癌变风险[27-28]。持续损伤也会引发炎症反应，释放促炎因子（如TNF-α、IL-6），激活炎症通路（如NF-κB），促进细胞增殖和癌变[29-30]。有实验表明，槟榔中的成分会诱导动物小鼠口腔中巨噬细胞的极化以及机体内致病信号通路的激活，促进癌前细胞的远处迁移能力，从而增加口腔致病率[31]。同时槟榔活性成分通过长时间黏膜接触逐渐释放，由于口腔上皮屏障的破坏，使槟榔中的化学物质更易渗透至深层组织[22,32]，加重毒害作用。

2.2 多种生物活性物质交互作用

槟榔诱发口腔癌变的过程与多种生物活性物质及多途径分子机制的交互作用密切相关。无论是在细胞模型中还是模拟咀嚼槟榔时的人体口腔微环境均可以发现：不同剂量槟榔碱对人体均有不同程度的影响，其中低剂量的槟榔碱会诱导正常成纤维细胞中的*PTPRM*和*FOXD3*基因与口腔鳞状细胞癌细胞中的*SALL3*和*IRF8*基因发生甲基化，会导致细胞周期紊乱和核糖体破坏；同时，通过Wnt信号通路不仅介导细胞外基质的动态调控，还在发挥表观遗传调控作用，最终影响转录及甲基化[33]。近年研究表明，槟榔作为争议性嗜好品，其化学组分呈现双重特性：一方面含有槟榔碱等具有遗传毒性的物质，另一方面则富含具有抗氧化潜力的多酚类化合物[22]。槟榔中的多种生物活性物质成分能够通过多种途径诱导口腔黏膜下纤维化，槟榔中的成分对口腔黏膜下纤维化的影响：一方面，激活TGF-β1/Smad通路，槟榔碱能够经TGF-β1-Smad3通路上调AKR1B10，通过Snail蛋白依赖调控上皮细胞–间充质转化信号通路增强癌细胞干性，从而提升癌细胞运动及聚集能力以造成疾病进展[34]，也能够促进胶原沉积[35]；另一方面，通过产生ROS激活NF-κB通路，诱导IL-6、IL-8等促炎因子分泌[36]。也有研究表明，在槟榔碱作用下，TGF-β会激活N6-甲基腺苷（m6A）甲基转移酶，而METTL14作为m6A甲基转移酶复合体中的关键组分，可通过TGF-β-METTL14-m6A-MYC轴影响细胞功能，促进OSMF的发生[37]。槟榔碱可以激活ERK-NFκB与MAPK信号通路双重调控机制使S-G细胞中KRT6蛋白异常高表达，同时引起ROS及炎症因子水平升高[38]。这种KRT6的病理学上调会破坏口腔黏膜修复进程，为癌变微环境的形成提供分子基础[38]。口腔黏膜下纤维化的发生还与外泌体密切相关，miRNA测序技术的应用，使新发现的基因miR-17-5p诱导口腔上皮细胞衍生出的外泌体高表达。此外，外泌体递送miR-17-5p通过靶向Smad7抑制TGF-β通路，并促进纤维化标志物表达，以使肌成纤维化[39]。槟榔相关生物致癌物诱导*p53*、*RAS*等基因突变，破坏细胞周期调控[8]。

2.3 微生物群失调与协同致癌

槟榔的物理损伤和化学刺激（如槟榔碱）与牙龈蛋白酶协同作用能够加剧炎症和菌群失调，促进具核梭杆菌等致癌菌富集。有研究表明，具核梭杆菌分泌的FadA黏附素激活β-catenin通路，同时代谢槟榔产生亚硝胺类化合物，诱导DNA烷基化损伤[40]，牙龈卟啉单胞菌是另外一个重要的口腔菌群，槟榔碱与牙龈蛋白酶也能够协同破坏口腔黏膜屏障，加剧炎症和癌变。牙龈卟啉单胞菌分泌的牙龈蛋白酶通过抑制细胞凋亡、激活NF-κB和β-catenin通路，或通过TLR2/4信号通路激活炎症反应，并且这种牙龈蛋白酶可降解细胞外基质，降解层黏连蛋白、纤维连接蛋白和弹性蛋白，破坏基底膜屏障，促进肿瘤血管生成，加速癌变进程，肿瘤细胞迁移提供通道[41-43]。

3 流行病学与地域差异

3.1 全球流行现状

根据世界卫生组织的统计数据，在东南亚和南亚地区咀嚼槟榔非常普遍。流行病学数据显示，印度、巴基斯坦、孟加拉国等南亚国家及泰国、柬埔寨、马来西亚等东南亚国家均存在习惯性咀嚼槟榔

的现象，槟榔消费在印度（占全球80%）、斯里兰卡，及东南亚地区较高[11]。此外，在美国、英国、澳大利亚及非洲等国家和地区的亚洲移民群体中，咀嚼槟榔的习惯也较为普遍[44]。有报告称，在全球范围内，印度地区癌症发病率中口腔癌位居第二，男性占比较大，女性的发病率也有增加的趋势[45]。中国高流行区域集中在海南、台湾和湖南[46-48]。有调查显示，孟加拉国成年人的槟榔咀嚼率为33.2%，而孟加拉国男性口腔癌及口咽癌的发病率高达27.9/10万[49]。据2008年一项巴基斯坦的调查记载，该国人群的槟榔咀嚼率为40%[50]。针对孟加拉国19 934名成年人的一项研究报告显示，其总体槟榔咀嚼率为33.2%，且存在性别差异（男性：35.5%；女性：31.6%）[51]。2016年缅甸Dagon Myothit镇的调查数据揭示，该地区人群槟榔咀嚼率高达52.4%，其中男性（72.4%）显著高于女性（38.6%）[52]。此外，2012年全球成人烟草调查数据显示，泰国男性和女性咀嚼含烟草槟榔的比例分别为0.3%和3.3%[53]。值得注意的是，在马来西亚和印度尼西亚存在明显的性别差异，一项2011年的研究发现，马来西亚女性槟榔咀嚼率（32.1%）远高于男性（10.3%），在印度尼西亚女性槟榔咀嚼率（47.8%）也明显高于男性（12.4%），但男性口腔癌的发病率（4.2/10万）却远高于女性（2.4/10万）[54]。

3.2 槟榔食用加工的地域差异

槟榔属典型的热带水果，仅在每年成熟期才有鲜果供应。新鲜的槟榔极不易贮藏，槟榔加工技术能有效延长槟榔的贮藏时间。在海南省，凭借地理优势，居民常将新鲜成熟果皮包裹在蒌叶中并添加石灰粉食用。在湖南地区，干燥处理作为槟榔的主要加工方式，不仅可以有效抑制微生物的生长，还可以通过减少槟榔体积，降低运输成本[55]。传统的干燥方法主要包括自然晾晒和烟熏干制。自然晒干所需时间较长，且容易发生霉变；烟熏干制法常导致槟榔表面的甲醛、苯并芘及二氧化硫等有害物质含量超标[56]。随着科技进步，现常用的干燥方法包括热风干燥法、烘干法、微波干燥法，及冻干法等。干果作为主要原料，与卤水、饴糖、食用香精等混合，制成大众化咀嚼物。已有研究发现，干燥时间较长或微波温度较高，槟榔碱的含量均有不同程度降低[57]。张静等[58]的研究证明，在微波干燥条件下，槟榔的总酚含量显著高于其他干燥方式。

在国外，槟榔综合加工也多种多样。在印度及巴基斯坦，槟榔常与蒌叶、儿茶、熟石灰、加或不加烟草共同食用；在巴布亚新几内亚，槟榔通常与藤蔓水果（主要为胡椒）和石灰一起咀嚼[59]；非洲地区，加工方式相对简单，主要以鲜果为主；而在泰国，常将槟榔青果经盐水发酵（1~3个月），包裹香蕉叶保存并食用。

印尼不同地区的槟榔成分存在显著差异：西巴布亚地区槟榔碱含量最高（1.39 ~ 8.16 mg/g），而爪哇地区多酚含量较高[1]。这种差异可能解释了不同地区口腔癌发病率的不同[46]。南亚地区（如尼泊尔）槟榔依赖率高达99.6%，而东南亚重度成瘾比例达69.4%[4]。

4 槟榔导致的口腔癌的治疗挑战

国际癌症研究机构明确了槟榔与口腔鳞状细胞癌（Oral Squamous Cell Carcinoma，OSCC）的直接关联，并证明鳞状细胞癌占槟榔相关癌症的90%以上[60]。目前，在槟榔导致的口腔癌的治疗上，仍有许多挑战。槟榔导致的口腔癌早期症状可能不明显，容易被患者忽视。当出现明显症状如疼痛、肿块、溃疡不愈合等就医时，往往病情已进展到中晚期。有研究表明，口腔癌患者中约60%有槟榔咀嚼史，而这些患者在确诊时多为中晚期，此时肿瘤可能已经侵犯周围组织和淋巴结，增加了治疗难度，降低了患者的生存率[61]。口腔黏膜下纤维性变，可导致最大张口时上下颌中切牙切缘间的距离减小，使患者张口受限，妨碍口腔病变的全面检查及治疗。目前，临床上常见的治疗方法包括传统手术切除、放射治疗、化学疗法、免疫治疗、综合治疗等。手术仍然是早期口腔癌临床治疗的核心手段。然而，根治性手术对患者生活质量的影响也不容忽视。广泛的手术缺损可能需要皮瓣重建，术中或术后可能需要进行下颌骨切除术、气管切开等操作，此类治疗手段可能增加术后感染和皮瓣坏死等并发症风险[62]。有研究表明，传统手术治疗对晚期OSCC效果有限，5年生存率仅50%[63]。手术切除联合放疗是目前临床晚期OSCC的标准治疗方法[64]。手术切除后的辅助化疗通常包括放射治疗联合或不联合同步化疗。近期研究表明，使用多西他赛、顺铂和氟尿嘧啶的新辅助化疗（TPF方案）可以显著提高下颌骨的保留率，且对患者生存率无影响[65]。但是，槟榔导致的口腔癌患者在接受放化疗时，可能会面临更严重的不良反应，长期嚼槟榔可能导致口腔黏膜受损，对放射线和化疗药物的耐受性降低，容易出现口腔黏膜炎、溃疡、疼痛等不良反应，影响患者的进食和生活质量，甚至可能导致

治疗中断。另一方面，头颈部神经丰富，放疗可能引起口干、味觉改变、吞咽困难等，这些不良反应会给患者带来极大痛苦，降低患者的生活质量和对治疗的依从性。除此之外，槟榔中的生物活性成分，如槟榔碱等，能够促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移，并且可能导致肿瘤细胞对放化疗产生耐药性[66-67]。免疫检查点抑制剂（如PD-1抑制剂）的出现也使肿瘤的治疗方法更多元化。在复发/转移性头颈部鳞状细胞癌中，帕博利珠单抗（一种PD-1抑制剂）联合化疗已经被定为一线治疗方案[68]。尽管新辅助免疫治疗可使部分口腔癌患者的肿瘤体积显著缩小，但手术范围能否相应缩小仍存在较大争议。争议点主要为：肿瘤退小模式存在差异——可能为同心圆式均匀缩小，也可能表现为碎片化不规则缩小，以及缩小的手术范围是否会增加切缘阳性的风险，从而影响局部控制效果[69-70]。

5 预防与公共卫生策略

首先，可以在槟榔消费较为普遍地区的公共场所张贴海报、发放宣传册，提醒人们关注槟榔对口腔健康的危害，在社区开展健康讲座、口腔义诊等活动，向居民普及口腔癌的预防知识，同时宣传槟榔与口腔癌疾病的关系，提高社区居民对于槟榔导致口腔癌的认识。对于长期咀嚼槟榔（>5年）、吸烟饮酒者、有口腔癌家族史的高危人群，定期筛查。对于已经出现口腔黏膜下纤维化等癌前病变的患者，应给予积极治疗和管理，指导患者戒除槟榔等不良习惯，定期复查，监测病变的发展情况，防止其进一步恶变。在生活中，宣传调整饮食和生活习惯的重要性。增加抗氧化食物的摄入，如西蓝花、蓝莓、胡萝卜等植物富含维生素A、C、E，同时可修复黏膜损伤。保持口腔卫生也十分重要，每日刷牙2次，使用含氟牙膏，定期洗牙以减少细菌和慢性炎症。尤其槟榔咀嚼者常伴有牙周疾病，需加强口腔护理。其次，政府应加强对槟榔生产和销售的监管，必要时制定相关法规，如印度、新加坡等国已实施槟榔包装警示、广告禁令及销售限制[71]，以减少槟榔消费的社会接受度。最后，加强对槟榔与口腔癌关系的基础研究和流行病学研究，进一步明确槟榔致癌的机制，研发相关药物指导临床，为预防和控制槟榔导致的口腔癌提供参考。同时，开发低生物碱、高抗氧化成分的槟榔替代品，以及研究槟榔产业转型等相关问题，研究减少槟榔种植和消费对社会经济的负面影响。

6 结论与展望

本文阐述了口腔癌与槟榔的致癌机制及流行病学的相关内容，槟榔是口腔癌的1类致癌物，其风险具有显著的剂量依赖性和地区聚集性，尽管部分国家已采取政策干预，但全球仍需加强跨学科合作，推动基于证据的预防策略，以降低这一可预防疾病的负担，针对槟榔导致口腔癌的治疗挑战，研发新的治疗技术和方法，提高手术的精准性和安全性，降低放化疗的不良反应，改善患者的预后和生活质量。

参考文献

[1] SARI E F, PRAYOGO G P, LOO Y T, et al. Distinct phenolic, alkaloid and antioxidant profile in betel quids from four regions of Indonesia[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 16254.

[2] 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.

[3] WARNAKULASURIYA S, CHEN T H H. Areca nut and oral cancer: Evidence from studies conducted in humans [J]. J Dent Res, 2022, 101(10): 1139-1146.

[4] KO A M, WU P W, LIN W T, et al. Betel-quid addictive use disorders and oral potentially malignant disorders and oral cancer in south, southeast, and East Asia: A systematic review and meta-analysis[J]. Oral Dis, 2024.

[5] GOLDSTEIN R Z, VOLKOW N D. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex[J]. American Journal of Psychiatry, 2002, 159(10): 1642-1652.

[6] TIEN P, BIH Z L, CHEN W M, et al. Aspirin use reduces cancer risk in betel nut chewers: A nationwide population-based cohort study[J]. American Journal of Cancer Research, 2024, 14(12): 5921-5934.

[7] SARI E F, PRAYOGO G P, LOO Y T, et al. Distinct phenolic, alkaloid and antioxidant profile in betel quids from four regions of Indonesia[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 16254.

[8] RANGANI S C, MARAPANA R, SENANAYAKE G S A, et al. Alkaloids and nitrosamines in betel quid: A biochemical exploration of carcinogenicity[J]. Chem Biol Interact, 2025, 407: 111383.

[9] LIU Y J, PENG W, HU M B, et al. The pharmacology, toxicology and potential applications of arecoline: A review[J]. Pharm Biol, 2016, 54(11): 2753-2760.

[10] FRANKE A A, MENDEZ A J, LAI J F, et al.

Composition of betel specific chemicals in saliva during betel chewing for the identification of biomarkers[J]. Food Chem Toxicol, 2015, 80: 241-246.

[11] GUPTA P C, WARNAKULASURIYA S. Global epidemiology of areca nut usage[J]. Addict Biol, 2002, 7 (1): 77-83.

[12] KO A M, TU H P, KO Y C. Systematic review of roles of arecoline and arecoline N-oxide in oral cancer and strategies to block carcinogenesis[J]. Cells, 2023, 12(8): 1208.

[13] SHARAN R N, MEHROTRA R, CHOUDHURY Y, et al. Association of betel nut with carcinogenesis: Revisit with a clinical perspective[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42759.

[14] JENG J H, CHANG M C, HAHN L J. Role of areca nut in betel quid-associated chemical carcinogenesis: Current awareness and future perspectives[J]. Oral Oncol, 2001, 37(6): 477-492.

[15] SENEVIRATHNA K, PRADEEP R, JAYASINGHE Y A, et al. Carcinogenic effects of areca nut and its metabolites: A review of the experimental evidence[J]. Clin Pract, 2023, 13(2): 326-346.

[16] 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]. J Cancer, 2019, 10(17): 4054-4062.

[17] LODGE D, JOHNSTON G A, CURTIS D R, et al. Effects of the Areca nut constituents arecaidine and guvacine on the action of GABA in the cat central nervous system[J]. Brain Res, 1977, 136(3): 513-522.

[18] 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.

[19] 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.

[20] BHIDE S V, SHIVAPURKAR N M, GOTHOSKAR S V, et al. Carcinogenicity of betel quid ingredients: Feeding mice with aqueous extract and the polyphenol fraction of betel nut[J]. Br J Cancer, 1979, 40(6): 922-926.

[21] ISLAM S, MUTHUMALA M, MATSUOKA H, et al. How each component of betel quid is involved in oral carcinogenesis: Mutual interactions and synergistic effects with other carcinogens-a review article[J]. Curr Oncol Rep, 2019, 21(6): 53.

[22] ZHANG P, CHUA N Q E, DANG S, et al. Molecular mechanisms of malignant transformation of oral submucous fibrosis by different betel quid constituents-does fibroblast senescence play a role?[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1637.

[23] ZHANG P Z, REZA A, NG E, et al. Phenolic composition and antioxidant capacity of betel inflorescence extract in a simulated oral environment[J]. Food Chemistry, 2024, 434: 137411.

[24] CHAVAN Y V, SINGHAL R S. Separation of polyphenols and arecoline from areca nut (*Areca catechu* L.) by solvent extraction, its antioxidant activity, and identification of polyphenols[J]. J Sci Food Agric, 2013, 93(10): 2580-2589.

[25] ZAW K K, OHNMAR M, HLAING M M, et al. Betel quid and oral potentially malignant disorders in a periurban township in Myanmar[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0162081.

[26] PAULINO Y C, HURWITZ E L, WARNAKULASURIYA S, et al. Screening for oral potentially malignant disorders among areca (betel) nut chewers in Guam and Saipan[J]. BMC Oral Health, 2014, 14: 151.

[27] ANAND R, DHINGRA C, PRASAD S, et al. Betel nut chewing and its deleterious effects on oral cavity[J]. J Cancer Res Ther, 2014, 10(3): 499-505.

[28] ZHI Y, WANG Q, ZI M, et al. Spatial transcriptomic and metabolomic landscapes of oral submucous fibrosis-derived oral squamous cell carcinoma and its tumor microenvironment[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(12): e2306515.

[29] LI J, CHEN S, LIAO Y, et al. Arecoline is associated with inhibition of cuproptosis and proliferation of cancer-associated fibroblasts in oral squamous cell carcinoma: A potential mechanism for tumor metastasis[J]. Front Oncol, 2022, 12: 925743.

[30] 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 Radic Biol Med, 2010, 49(10): 1471-1479.

[31] YUAN S F, CHAN L P, NGUYEN H D H, et al. Areca nut-induced metabolic reprogramming and M2 differentiation promote OPMD malignant transformation[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2024, 43(1): 233.

[32] YUAN J, ZHANG H, ZHAO H, et al. Study on dissociation and chemical structural characteristics of areca nut husk[J]. Molecules, 2023, 28(3): 1513.

[33] LI Z, FU Y, HU Y, et al. Low-dose arecoline regulates distinct core signaling pathways in oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma[J]. BMC Oral Health, 2023, 23(1): 171.

[34] KO H H, CHOU H Y E, HOU H H, et al. Oleanolic acid inhibits aldo-keto reductase family 1 member B10-induced cancer stemness and avoids cisplatin-based chemotherapy resistance via the Snail signaling pathway in oral squamous cell carcinoma cell lines[J]. Journal of Dental Sciences, 2025, 20(1): 100-108.

[35] HSIEH Y P, WU K J, CHEN H M, et al. Arecoline

activates latent transforming growth factor β1 via mitochondrial reactive oxygen species in buccal fibroblasts: Suppression by epigallocatechin-3-gallate[J]. J Formos Med Assoc, 2018, 117(6): 527-534.

[36] PRIME S S, CIRILLO N, HASSONA Y, et al. Fibroblast activation and senescence in oral cancer[J]. J Oral Pathol Med, 2017, 46(2): 82-88.

[37] LI X, GAO Y, CHEN W, et al. N6-methyladenosine modification contributes to arecoline-mediated oral submucosal fibrosis[J]. J Oral Pathol Med, 2022, 51(5): 474-482.

[38] WANG T H, SHEN Y W, CHEN H Y, et al. Arecoline induces ROS accumulation, transcription of proinflammatory factors, and expression of KRT6 in oral epithelial cells[J]. Biomedicines, 2024, 12(2): 412.

[39] XIE C, ZHONG L, FENG H, et al. Exosomal miR-17-5p derived from epithelial cells is involved in aberrant epithelium-fibroblast crosstalk and induces the development of oral submucosal fibrosis[J]. Int J Oral Sci, 2024, 16(1): 48.

[40] MCILVANNA E, LINDEN G J, CRAIG S G, et al. Fusobacterium nucleatum and oral cancer: A critical review[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 1212.

[41] ZHOU Y, LUO G H. Porphyromonas gingivalis and digestive system cancers[J]. World J Clin Cases, 2019, 7 (7): 819-829.

[42] FOUILLEN A, GRENIER D, BARBEAU J, et al. Selective bacterial degradation of the extracellular matrix attaching the gingiva to the tooth[J]. Eur J Oral Sci, 2019, 127(4): 313-322.

[43] ZHANG B, KHALAF H, SIRSJÖ A, et al. Gingipains from the periodontal pathogen porphyromonas gingivalis play a significant role in regulation of angiopoietin 1 and angiopoietin 2 in human aortic smooth muscle cells[J]. Infect Immun, 2015, 83(11): 4256-4265.

[44] CHU N S. Effects of Betel chewing on the central and autonomic nervous systems[J]. J Biomed Sci, 2001, 8(3): 229-236.

[45] MIRANDA-FILHO A, BRAY F. Global patterns and trends in cancers of the lip, tongue and mouth[J]. Oral Oncol, 2020, 102: 104551.

[46] GUNJAL S, PATEEL D G S, YANG Y H, et al. An overview on betel quid and areca nut practice and control in selected Asian and South East Asian countries[J]. Subst Use Misuse, 2020, 55(9): 1533-1544.

[47] SU S Y, CHEN W T, CHIANG C J, et al. Oral cancer incidence rates from 1997 to 2016 among men in Taiwan province, China: Association between birth cohort trends and betel nut consumption[J]. Oral Oncol, 2020, 107: 104798.

[48] 唐仁章, 董华, 刘韦淞, 等. 2015年海南省肿瘤登记地区不同民族恶性肿瘤发病分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(11): 786-794.

[49] HECK J E, MARCOTTE E L, ARGOS M, et al. Betel quid chewing in rural Bangladesh: Prevalence, predictors and relationship to blood pressure[J]. Int J Epidemiol, 2012, 41(2): 462-471.

[50] TANWIR F, ALTAMASH M, GUSTAFSSON A. Influence of betel nut chewing, dental care habits and attitudes on perceived oral health among adult Pakistanis[J]. Oral Health Prev Dent, 2008, 6(2): 89-94.

[51] HECK J E, MARCOTTE E L, ARGOS M, et al. Betel quid chewing in rural Bangladesh: Prevalence, predictors and relationship to blood pressure[J]. Int J Epidemiol, 2012, 41(2): 462-471.

[52] ZAW K K, OHNMAR M, HLAING M M, et al. Betel quid and oral potentially malignant disorders in a periurban township in Myanmar[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0162081.

[53] REICHART P A. Oral cancer and precancer related to betel and miang chewing in Thailand: A review[J]. J Oral Pathol Med, 1995, 24(6): 241-243.

[54] LEE C H, KO A M, WARNAKULASURIYA S, et al. Intercountry prevalences and practices of betel-quid use in south, southeast and eastern Asia regions and associated oral preneoplastic disorders: An international collaborative study by Asian betel-quid consortium of south and east Asia[J]. Int J Cancer, 2011, 129(7): 1741-1751.

[55] 代文婷, 吉建邦, 康效宁, 等. 槟榔干制技术研究进展[J]. 食品工业, 2021, 42(3): 258-262.

[56] 吴硕, 李宗军, 谭雅, 等. 食用槟榔干燥和烟熏特性研究[J]. 食品工业科技, 2016, 37(4): 288-293, 298.

[57] 袁源, 刘洋洋, 龚霄, 等. 干燥方式对槟榔理化特性和抗氧化能力的影响[J]. 热带作物学报, 2021, 42(8): 2369-2376.

[58] 张静, 袁惠新. 几种食品干燥新技术的进展与应用[J]. 包装与食品机械, 2003, 21(1): 29-32.

[59] RAIMONDEAU P, MANZI S, BRUCATO N, et al. Genome skims analysis of betel palms (Areca spp., Arecaceae) and development of a profiling method to assess their plastome diversity[J]. Gene, 2021, 800: 145845.

[60] WARNAKULASURIYA S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer[J]. Oral Oncol, 2009, 45(4-5): 309-316.

[61] CHEN Q, HU X, LI D, et al. Areca nut and oral cancer: Warnings and prevention in China[J]. Br Dent J, 2025, 238(1): 10-11.

[62] CORTINA L E, MOVERMAN D J, ZHAO Y, et al. Functional considerations between flap and non-flap reconstruction in oral tongue cancer: A systematic review [J]. Oral Oncol, 2023, 147: 106596.

[63] HO Y C, YANG S F, PENG C Y, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits the invasion of human oral cancer cells

（下转第85页）