

姜太玲, 沈绍斌, 周迎春, 等. 蒟叶的化学成分及生物活性研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(6): 389–399. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021020230

JIANG Tailing, SHEN Shaobin, ZHOU Yingchun, et al. Review on Chemical Constituents and Biological Activity of *Piper betle* L. [J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(6): 389–399. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021020230

· 专题综述 ·

蒟叶的化学成分及生物活性研究进展

姜太玲¹, 沈绍斌¹, 周迎春¹, 熊贤坤¹, 刘 倩¹, 段春芳¹, 李月仙¹, 张林辉¹, 宋记明¹, 刘光华^{2,*}

(1. 云南省农业科学院热带亚热带经济作物研究所, 云南保山 678000;

2. 云南省农业科学院生物技术与种质资源研究所, 云南昆明 650205)

摘要: 蒟叶作为“药食同源”植物, 其味辛、微甘、性温, 可以治疗风寒咳嗽、胃寒痛、湿疹等症, 其叶具有强烈而辛辣的芳香气味, 在亚洲广泛用于咀嚼剂。化学分析表明, 蒟叶中含有蛋白质、淀粉、脂肪等营养成分及萜类、生物碱、多酚、黄酮类等代谢成分; 现代药理学研究表明, 蒟叶具有抑菌、抗氧化、抗癌、抗虫、抗炎、抗疟疾、抗糖基化等作用。本文综述了蒟叶的物质基础和生物活性, 旨在为蒟叶资源的进一步研究、合理开发利用提供参考依据。

关键词: 蒟叶, 生物碱, 酚类, 抑菌作用, 抗氧化作用, 抗癌作用

中图分类号: R282

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)06-0389-11

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021020230

本文网刊:



Review on Chemical Constituents and Biological Activity of *Piper betle* L.

JIANG Tailing¹, SHEN Shaobin¹, ZHOU Yingchun¹, XIONG Xiankun¹, LIU Qian¹, DUAN Chunfang¹,
LI Yuexian¹, ZHANG Linhui¹, SONG Jiming¹, LIU Guanghua^{2,*}

(1. Tropical and Subtropical Cash Crops Research Institute, YAAS, Baoshan 678000, China;

2. Biotechnology and Germplasm Resources Institute, YAAS, Kunming 650205, China)

Abstract: As a “medicine food homology” plant, the *Piper betle* L. has the characteristics of spicy, slightly sweet, and warm in nature, which can be used for treating cold, cough, stomachache, and eczema. The leaves have a strong and spicy aromatic smell and are widely used in chewables in Asia. Chemical analysis showed that the *Piper betle* L. contains nutrients and other chemical ingredients, including protein, starch, fat, essential oils, phenols, alcohols, ketones and alkaloids, etc. Modern pharmacological studies suggest that *Piper betle* L. is qualified with antimicrobial, antioxidant, anticancer, insect-resistant, anti-inflammatory, anti-malaria, and anti-glycosylation effect and so on. This article systematically reviews the material foundation and biological activity of *Piper betle* L., providing a reference for the further research and rational development.

Key words: *Piper betle* L.; alkaloid; phenols; antimicrobial activity; antioxidant activity; anticancer activity

蒟叶(*Piper betle* Linn.), 又名芦子、蒟酱、青蒟等, 为胡椒科胡椒属攀援藤本植物, 广泛分布在印度、泰国、斯里兰卡、马来西亚、印度尼西亚、菲律宾以及中国的云南、广西、海南、台湾等地区^[1-2]。蒟叶

具有重要的经济和食用、药用价值, 在印度, 蒟叶被称为“green gold of India”^[3], 是最重要的商业作物之一, 每年营业额估计为 100 亿卢比^[4], 每年出口到加拿大、英国、尼泊尔、巴基斯坦、沙特阿拉伯等国家

收稿日期: 2021-03-01

基金项目: 刘光华“保山市产业建设领军人才”项目; 刘光华“云岭产业技术领军人才”项目; 国家重点研发计划资助项目(2020YFD1001200); 云南省重大科技专项(生物医药)资助项目(202002AA100007); 滇桂黔石漠化地区特色作物产业发展关键技术——云南低热河谷石漠化生态循环农业模式集成示范(2019-2021)。

作者简介: 姜太玲(1989-), 女, 硕士, 助理研究员, 研究方向: 农产品加工, E-mail: ynjiangtailing@163.com。

*** 通信作者:** 刘光华(1970-), 男, 硕士, 研究员, 研究方向: 作物资源, E-mail: rjshgh@vip.126.com。

的叶子其价值约为 3000~4000 万卢比^[5]。萎叶叶子在亚洲是最受欢迎的第二大日常消费品^[6]。饭后咀嚼萎叶叶子不仅能加速唾液、胃液和胰脂肪酶的分泌,助于消化,还能作为口腔清新剂,助于口腔卫生^[7]。在孟加拉国,约有 60~70% 的人经常食用萎叶叶子^[8]。《本草纲目》、《本草纲目拾遗》和《中药大辞典》中均有记载,萎叶的根、籽、叶皆可入药,具有消肿止痒、行气化痰和祛风散寒等功效^[1-2],叶子是阿育吠陀药物中的一个重要成分,可用于治疗疣^[7]。民间萎叶用于治疗支气管炎、哮喘、咳嗽、麻风病、便秘、头痛、耳炎、牙龈肿痛、风湿、割伤等症^[9-10]。

目前,国外已对萎叶的化学成分、生物活性进行了大量研究,在化学成分方面,萎叶中含有蛋白质、淀粉、脂肪等营养成分^[5,11]及萜类^[12-14]、生物碱^[15-16]、酚类^[17-18]、黄酮类^[19]等代谢成分,在生物活性方面,萎叶主要具有抑菌^[14]、抗氧化^[20-21]、抗癌^[22]、抗虫^[23]、抗炎^[24]、抗疟疾^[25]、抗糖基化^[26]等作用,而国内对萎叶的研究还较少。本文就萎叶的化学成分和生物活性方面进行综合分析,以期为我国萎叶的基础研究及在食品、医药、化妆品等方面的精深加工和综合利用提供参考。

1 化学成分

1.1 营养成分

萎叶营养成分丰富,含有蛋白质、碳水化合物、矿物质、脂肪、维生素等多种营养成分^[5]。由表 1 可知,萎叶叶子中含有人体所需的七大营养素,并且维生素、矿物质种类丰富,营养价值较高。由表 2 可知,萎叶干燥果实中,淀粉含量最高,可达 39.7 g/100 g,不挥发性乙醚提取物、粗蛋白、不可溶性纤维均 $\geq 10\%$ ^[11]。

1.2 精油

从萎叶叶子中提取得到的精油颜色呈浅黄色至

深黄色,带有辛辣香气,含量在 0.1%~2% 之间^[4]。Basak 等^[12]采用水蒸气蒸馏法提取印度萎叶叶子精油,用 GC-MS 分离鉴定出 45 种成分,其中主要成分为萎叶酚(22.0%)、草蒿脑(15.8%)、 β -萜澄茄油烯(13.6%)、胡椒酚(11.8%)和石竹烯(11.3%);廖超林^[13]从泰国萎叶叶子的精油中分离出 64 个成分,鉴定出的 57 个成分占精油含量的 99% 以上,其中主要成分为乙酰基丁香酚(31.768%)、反式-异丁香酚(28.322%)、乙酸对烯丙基苯酯(8.053%)、 β -石竹烯(3.063%)、大牛儿烯 D(2.917%)、 α -紫穗槐烯(2.520%)、 α -毕澄茄醇(2.436%)、胡椒酚(1.994%);吕纪行等^[14]从海南萎叶叶子中提取的精油中检测出 23 种成分,鉴定出的 22 种占精油含量的 99.74%,含量较高的成分为异丁香酚(67.141%)、胡椒酚(13.453%)、乙酸异丁香酚酯(9.617%),由此可知,从不同产地提取的萎叶叶子精油,化学成分及含量差异较大,这与土壤质量、气候和农艺实践等多种因素关系较大^[27]。其中,叶子中特有的强烈芳香气味是由于苯酚和萜类物质的存在^[7],胡椒酚是萎叶中的一种芳香化合物,主要负责叶子的辛辣气味。

1.3 生物碱

萎叶根、茎、叶中含有丰富的生物碱,包括有机胺类、哌啶类、吡咯类和异喹啉类等化合物,这些化合物可用甲醇、乙醇、乙酸乙酯、丙酮等有机溶剂提取得到,如表 3、图 1 所示。其中,不同的有机溶剂可提出不同的化合物,同一种化合物可用不同的有机溶剂提取得到(如胡椒碱)。头花千金藤二酮 A、马兜铃内酰胺 AII、马兜铃内酰胺 BII、胡椒内酰胺 A 是从萎叶根中提取而得,Guineensine、N-异丁基-2E, 4E-十二碳烯酰胺、墙草碱、Dehydropipernonaline、Dehydropipernonaline 和胡椒碱是从萎叶茎中提取而得,其余化合物可从萎叶叶子中提取得到。

表 1 新鲜萎叶叶子的营养成分

Table 1 Nutrients of fresh *Piper betle* leaf

序号	营养成分	含量	序号	营养成分	含量
1	水分	85%~90% ^[5]	9	维生素B ₂	1.9~30 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ^[5]
2	蛋白质	3%~3.5% ^[5]	10	维生素B ₃	0.63~0.89 mg/100 g ^[5]
3	矿物质	2.3%~3.3% ^[5]	11	维生素C	0.005%~0.01% ^[5]
4	纤维	2.30% ^[5]	12	磷	0.05%~0.6% ^[5]
5	脂肪	0.4%~1.0% ^[5]	13	钾	1.1%~4.6% ^[5]
6	碳水化合物	0.5%~6.10% ^[5]	14	钙	0.2%~0.5% ^[5]
7	维生素A	1.9~2.9 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ^[5]	15	铁	0.005%~0.007% ^[5]
8	维生素B ₁	10~70 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ^[5]	16	碘	3.4 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ^[5]

表 2 萎叶干燥果实营养成分

Table 2 Nutritional composition in dried fruits of *Piper betel* L.

序号	营养成分	含量(%)	序号	营养成分	含量(%)
1	水分	12.0 ^[11]	5	粗蛋白	10.3 ^[11]
2	淀粉	39.7 ^[11]	6	总灰分	4.5 ^[11]
3	粗脂肪	2.7 ^[11]	7	酸不溶性灰分	0.2 ^[11]
4	不挥发性乙醚提取物	10.0 ^[11]	8	不可溶性纤维	10.5 ^[11]

表 3 菱叶中生物碱化学成分
Table 3 Alkaloids in *Piper betle* L.

编号	化合物名称	提取剂	分子式	参考文献
1	2-氨基-1-苯乙醇	MT	C ₈ H ₁₁ NO	[28]
2	3-二十烯酰胺	CP	C ₂₀ H ₃₉ NO	[29]
3	重氮乙酸乙酯	EA	C ₄ H ₆ N ₂ O ₂	[1]
4	Guineensine	CP-EAC	C ₂₄ H ₃₃ NO ₃	[15]
5	α -(甲氨基)苯甲醇	MT	C ₉ H ₁₃ NO	[28]
6	N-异丁基-2E, 4E-十二碳烯酰胺	CP-EAC	C ₁₆ H ₂₉ NO	[15]
7	N-异丁基-2E, 4E-辛二烯酰胺	EAC	C ₁₂ H ₂₁ NO	[16]
8	墙草碱	CP-EAC	C ₁₄ H ₂₅ NO	[15]
9	对羟基苯乙胺	MT	C ₈ H ₁₁ NO	[28]
10	腺苷	MT	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	[28]
11	Dehydropipeconaline	CP-EAC	C ₂₁ H ₂₅ NO ₃	[15]
12	头花千金藤二酮A	EA	C ₁₈ H ₁₁ NO ₄	[18]
13	Piperolein-B	CP-EAC	C ₂₁ H ₃₃ NO ₃	[15]
14	胡椒次碱	EAC	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃	[16]
15	胡椒碱	EAC	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃	[16]
		CP-EAC		[15]
16	胡椒亭	EAC	C ₁₉ H ₂₁ NO ₃	[16]
17	哌嗪	/	C ₂₉ H ₃₂ Cl ₂ N ₆	[25]
18	马兜铃内酰胺AII	EA	C ₁₆ H ₁₁ NO ₃	[18,30]
19	马兜铃内酰胺BII	EA	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃	[18]
20	胡椒内酰胺A	EA	C ₁₈ H ₁₅ NO ₄	[18]
21	脱亚甲基角鲨烯脱氧头孢拉酮-A	Chl	C ₄₂ H ₆₀ NO ₃	[31]
22	Halicerebroside	EAC	C ₄₆ H ₈₉ NO ₁₀	[16]
23	胡椒酰胺A	EA	C ₁₈ H ₂₃ NO ₃	[32]
24	胡椒酰胺B	EA	C ₁₇ H ₂₁ NO ₃	[32]
25	异烟肼	MT	C ₆ H ₇ N ₃ O	[33]

注: “/”表示未查到; MT为甲醇(Methyl alcohol)、CP为丙酮(Acetone)、EA为乙醇(Ethyl alcohol)、EAC为乙酸乙酯(Ethyl Acetate)、Chl为氯仿(Chloroform)。

1.4 酚类

甲醇、乙醇、乙酸乙酯通常用于从新鲜材料中提取酚类物质^[34]。由表 4 可知,从菱叶的提取物中可鉴定出多种酚类化合物,4-烯丙基间苯二酚、羟基胡椒酚二聚体两种化合物可从菱叶根中提取得到,其余化合物均可来源于菱叶叶子。不同的提取剂可提取出同种化合物,如胡椒酚、菱叶酚、丁香酚、4-烯丙基间苯二酚和羟基胡椒酚。羟基胡椒酚、丁香酚、菱叶酚和绿原酸是菱叶中主要的酚类物质,研究成果颇多。其中羟基胡椒酚与丁香酚含量较高,Murugan-andam 等^[34]用乙醇索氏提取菱叶叶子,提取物中的羟基胡椒酚与丁香酚含量分别为 69.464%、4.86%。Alia 等^[35]通过超声波辅助乙醇提取叶子,其提取物中羟基胡椒酚与丁香酚的含量分别为 66.55%、11.92%。Karak 等^[28]研究发现,胡椒酚、 γ -羟基异丁香酚、4-羟基肉桂酸、2,5-二羟基苯甲酸、DL-3,4-二羟基苯基二醇和绿原酸不是在所有产地的菱叶中都能用同一种提取剂提取出来。 γ -(γ' 异羟基胡椒酚)-胡椒酚辛基醚不仅能表现出优异的抗氧化性,对人口腔癌细胞系(AW13516 和 AW8507)、人肝癌细胞系(HEPG2 和 PLC-PRF-5)、人胰腺细胞系(MIA-PA-CA-2)具有细胞毒性。3-丁基苯酚和 1-正癸酰基苯酚具有 DPPH 自由基清除活性,对人口腔癌细胞系

(SCC-40 和 SCC-29B)具有细胞毒性^[36]。菱叶中的酚类化学成分具体结构如图 2 所示。

1.5 黄酮类

菱叶中的黄酮类化合物包括黄烷-3-醇类(编号 52、53)、黄酮类(编号 54、55~58)、二氢黄酮类(编号 59、60)等,这些化合物可从菱叶叶子中用甲醇、乙醇等溶剂提取,如表 5 所示,结构式见图 3。其中,(+)-表儿茶素是 Bhattacharjee 等^[26]从菱叶叶子中分离得到的黄酮类成分中含量最高的,占 22.30%,芦丁占 16.24%,(+)-儿茶素水合物占 14.41%。编号 52~55 这四种化合物均可通过水、乙醇提取得到。

1.6 其他类

利用水、乙醇、乙酸乙酯、甲醇等溶剂从菱叶中还可以提取出苯丙素类、甾体类等化学成分,如表 6 所示。其中编号 61~64 是苯丙烯酸类化合物、65 是苯丙醇类、66 是木脂素类,编号 72~73 为甾体类化合物,其余化合物为相关的酯类、酮类等,具体化学结构式如图 4 所示。在这些化合物中,松脂素来自菱叶茎的提取物,豆甾-4-烯-3,6-二酮来自菱叶根的提取物,其余化合物来自菱叶叶子的提取物。其中,乙酸丁香酚酯、苯乙酸烯丙酯是从泰国菱叶藤叶中用水蒸气蒸馏所得精油中的主要成分,含量分别为 31.77%、8.05%^[13];乙酸异丁香酚酯是采集自海南菱

叶精油中的主要成分, 含量为 67.14%^[14]; 4-二乙酰醇可用水、乙醇提取出来, 在印度叶子提取物中的含

量为 24%, 在泰国菱叶叶子提取物中的含量为 62.33%^[34,40]; 棕榈酸甲酯、叶绿醇是菱叶叶子的乙酸

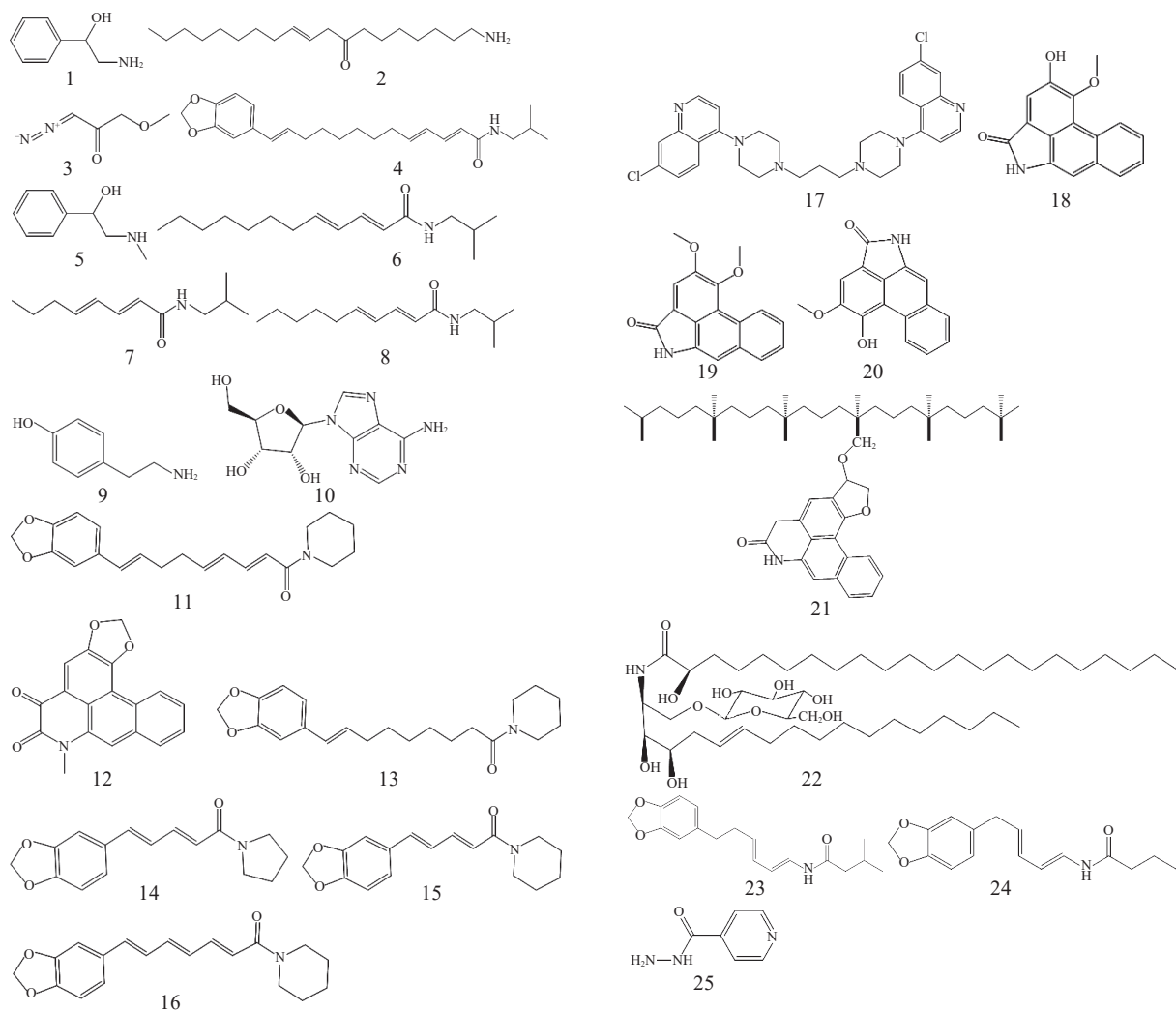


图1 菱叶中的生物碱化学结构

Fig.1 Chemical structure of alkaloids in *Piper betle* L.

表4 菱叶中的酚类化学成分

Table 4 Phenols in *Piper betle* L.

编号	化合物名称	提取剂	分子式	参考文献
26	胡椒酚	EA、W	C ₉ H ₁₀ O	[12-14,28]
27	烯丙基焦儿茶酚	EA W	C ₉ H ₁₀ O ₂	[37] [17]
28	菱叶酚	MT-Chl MT EA MT	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	[38] [39] [1,34-35,40-42] [22,43]
29	丁香酚	EAC W	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	[44] [45]
30	γ-羟基异丁香酚	MT	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	[28]
31	异丁香酚	EA	C ₁₂ H ₁₄ O ₃	[35]
32	1-正十二烷氧基间苯二酚	Chl	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	[31]
33	1-正十七烷氧基间苯二酚	Chl	C ₂₃ H ₄₀ O ₂	[46]
34	4-羟基肉桂酸	MT	C ₉ H ₈ O ₃	[28]
35	对羟基苯甲酸	W	C ₇ H ₆ O ₃	[45]
36	阿魏酸	MT	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	[26]
37	4-烯丙基苯-1,2-二醇	EA	C ₉ H ₁₀ O ₂	[47]
38	4-烯丙基间苯二酚	EA、W	C ₉ H ₁₀ O ₂	[17,30]

续表 4

编号	化合物名称	提取剂	分子式	参考文献
39	羟基胡椒酚	EA	C ₉ H ₁₀ O ₂	[18,34-35]
		MT		[39,43,48]
		W		[19]
		W-Chl		[49]
		MT-Chl		[38]
		EAC		[16]
40	3,4-二羟基苯甲酸	MT	C ₇ H ₆ O ₄	[26]
41	2,5-二羟基苯甲酸	MT	C ₇ H ₆ O ₄	[28]
42	DL-3,4-二羟基苯基二醇	MT	C ₈ H ₁₀ O ₄	[28]
43	γ-(γ'异羟基胡椒酚)-胡椒酚辛基醚	W-Chl	C ₂₆ H ₃₂ O ₃	[49]
44	没食子酸	MT	C ₇ H ₆ O ₅	[26]
45	绿原酸	MT	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	[26,28,48]
46	新绿原酸	W	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	[19]
47	羟基胡椒酚二聚体	EA	C ₁₈ H ₁₈ O ₄	[18]
48	4-对香豆酰基奎宁酸	W	C ₁₆ H ₁₈ O ₈	[19,45]
49	5-对香豆酰基奎宁酸	W	C ₁₆ H ₁₈ O ₈	[19]
50	3-丁基苯酚	Chl	C ₁₀ H ₁₄ O	[36]
51	1-正癸酰基苯酚	Chl	C ₂₂ H ₃₆ O ₃	[36]

注: EA为乙醇(Ethyl alcohol)、W为水(Water)、MT为甲醇(Methyl alcohol)、Chl为氯仿(Chloroform)、EAC为乙酸乙酯(Ethyl Acetate); 表5同。

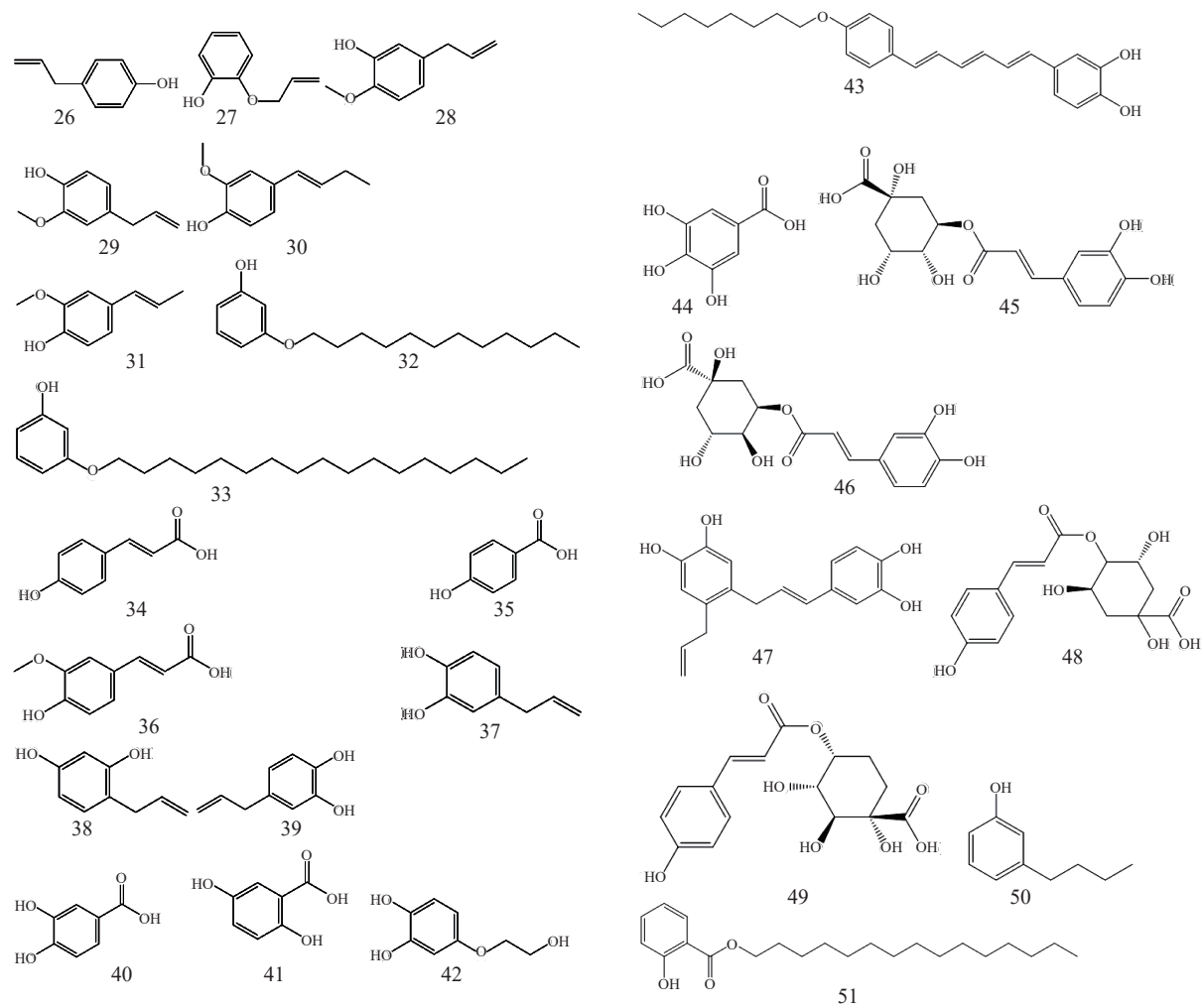


图 2 菱叶中的酚类化学结构
Fig.2 Chemical structure of phenols in *Piper betle* L.

乙酯提取物中的主要成分, 含量分别为 12.93%、17.91%。

另外, Karak 等^[28]以甲醇作为提取剂, 从印度西孟加拉邦收集到的 8 个菱叶品种的叶子中还提取并

表 5 菱叶中的黄酮类化学成分
Table 5 Flavonoids in *Piper betle* L.

编号	化合物名称	提取剂	分子式	参考文献
52	(+)-儿茶素水合物	MT	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	[26]
53	(+)-表儿茶素	MT	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	[26]
54	芦丁	MT	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	[26,38]
55	8-C-己糖基木犀草素	W	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[19]
56	8-C-己糖基芹菜素	W	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	[19]
57	2"-O-己糖基-8-C-己糖基芹菜素	W、EA	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₀	[19]
58	2"-O-鼠李糖基-8-C-己糖基芹菜素	W、EA	C ₃₆ H ₂₇ O ₁₆ Mn	[19]
59	2"-O-己糖基-6-C-己糖基木犀草素	W、EA	C ₂₇ H ₃₃ O ₁₁	[19]
60	2"-O-鼠李糖基-6-C-己糖基木犀草素	W、EA	C ₃₆ H ₂₈ O ₁₇ Mn	[19]

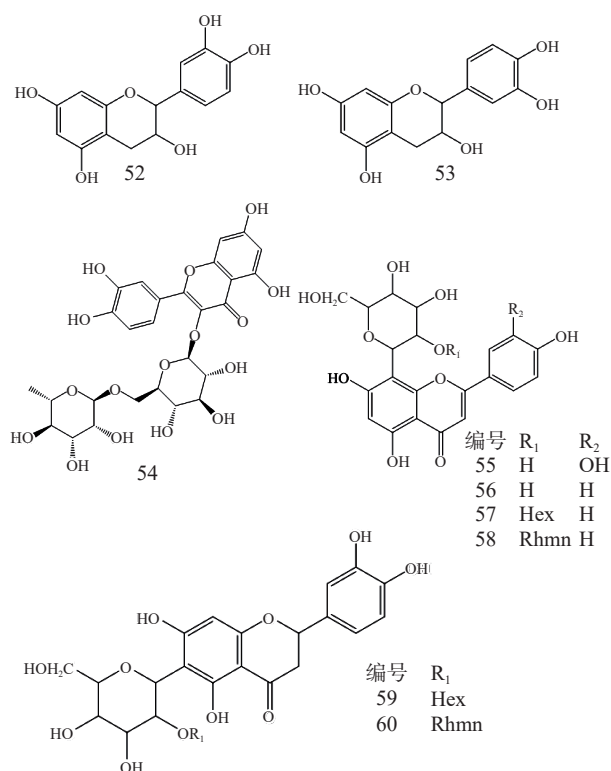


图 3 菱叶中的黄酮类化学结构

Fig.3 Chemical structure of flavonoids in *Piper betle* L.

鉴定出 18 种氨基酸、20 种有机酸、3 种脂肪酸、7 种糖醇和 14 种糖类,其中苹果酸、马尿酸、甘油酸、L-别苏氨酸、L-2-氨基己酸、丁二酸、葡萄糖酸内酯、谷氨酸、蔗糖等是主要的代谢物。

2 生物活性

2.1 抑菌作用

国内外研究显示,菱叶精油、有机溶剂提取物对多种真菌、细菌类微生物具有抑菌作用,且抑制效果非常明显。吕纪行等^[14]采用水蒸气提取法获得的精油对革兰氏阴性菌(大肠杆菌)、革兰氏阳性菌(金黄色葡萄球菌、白色葡萄球菌、四联球菌、藤黄八叠球菌、枯草杆菌、蜡状芽孢杆菌)、霉菌(黑曲霉、毛霉、青霉)具有明显的抑菌活性,最低的最小抑菌浓度(MIC)值可达 0.313 mg/mL。Zamhari 等^[9]用甲醇提取菱叶叶子,其提取物对溶藻弧菌、鳗弧菌、哈维

氏弧菌、副溶血弧菌、串珠镰孢菌具有较强的抑菌作用,当浓度为 20 mg/mL 时,对细菌的抑菌作用其抑菌圈均大于 18.00 mm,对真菌的抑制率为 100%。Vyas 等^[52]的研究发现,菱叶叶子的石油醚、丙酮、甲醇和乙酸乙酯提取物对泡囊假单胞菌、粪链球菌、嗜水气单胞菌、伤寒沙门氏菌、科氏葡萄球菌、沙雷氏菌、大肠杆菌均有抑菌活性,不同提取物的抑菌效果有差异。Yazdani 等^[38]用甲醇-氯仿从菱叶叶子中提出的提取物,当浓度为 500 μg/mL 时,可以阻断黄曲霉毒素的生物合成,从提取物中分离鉴定出羟基胡椒酚、菱叶酚、芦丁、羟基乙酰葡萄糖苷、乙基谷固醇、紫杉醇的衍生物、二乙基苯基庚二醇、苄基苯乙酮、Piperolide、异丁香酚甲醚、庚酮衍生物等化合物。菱叶叶子的乙酸乙酯提取物在浓度为 500 μg/mL 时,能显著抑制粘质沙雷氏菌中蛋白酶、脂肪酶、生物膜和胞外多糖的生成,提取物中主要的生物活性成分被鉴定出是叶绿醇,该化合物具有潜在的抗群体感应^[44]。菱叶叶子的乙醇提取物对耐多药细菌(耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌、耐碳青霉烯肠杆菌科-肺炎克雷伯菌、产金属 β-内酰胺酶鲍曼不动杆菌)^[11]、耐药的李斯特氏菌^[47]、口腔病原体(白色念珠菌、戈登链球菌、变异链球菌、血链球菌)^[53,40,32]等具有抑制作用,从提取物中分离鉴定出了 4-(2-丙烯基)苯酚、重氮乙酸乙酯、七氟丁酸酯、三(三氟甲基)膦、3-氟-2-亚炔基、4-烯丙基苯-1,2-二醇、丁香酚、4-二乙酰醇等化合物,其中 4 种是医学文献中还未提及的化合物。由此可见,在菱叶的精油、提取物中存在着多种抗菌成分,且具有广谱抑菌性,在医疗保健、食品行业中具有重要的用途。

2.2 抗氧化作用

菱叶的水、甲醇、乙醇、氯仿提取物具有明显的抗氧化活性。Aliahmat 等^[20]首次通过 Nrf2/ARE 信号通路诱导细胞保护基因,揭示了大鼠在衰老过程中菱叶水提取物的抗氧化机制。Makpol 等^[21]用菱叶水提取物通过降低与衰老相关的 β-半乳糖苷酶表达、过氧化氢酶和超氧化物歧化酶活性,表现出了较强的抗氧化活性。菱叶叶子的水提取物还表现出良好的脂质过氧化抑制活性,经鉴定发现,起抗氧化作用的

表 6 菱叶中的其他化学成分
Table 6 Other chemical constituents in *Piper betle* L.

编号	化合物名称	提取剂	分子式	参考文献
61	乙酸丁香酚酯	W、EA	C ₁₂ H ₁₄ O ₃	[13,50]
62	乙酸异丁香酚酯	W	C ₁₂ H ₁₄ O ₃	[14]
63	异丁香酚甲醚	MT-Chl	C ₁₁ H ₁₄ O ₂	[38]
64	4-烯丙基邻苯二酚二乙酸盐	EA	C ₁₃ H ₁₄ O ₄	[34–35]
65	4-二乙酰醇	W、EA	C ₉ H ₁₀ O ₂	[34,40,50]
66	松脂素	CP-EAC	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	[15]
67	胡椒新木脂素A	/	C ₂₇ H ₂₆ O ₆	[24]
68	胡椒新木脂素B	/	C ₂₀ H ₂₂ O ₄	[24]
69	胡椒新木脂素C	/	C ₁₉ H ₂₀ O ₄	[24]
70	胡椒新木脂素D	/	C ₁₈ H ₁₆ O ₄	[24]
71	胡椒新木脂素E	/	C ₁₈ H ₁₆ O ₄	[24]
72	β-谷甾醇	EAC	C ₂₉ H ₅₀ O	[16]
73	豆甾-4-烯-3,6-二酮	MSO	C ₂₉ H ₄₆ O ₂	[30]
74	苯乙酸烯丙酯	W	C ₁₁ H ₁₂ O ₂	[13]
75	棕榈酸甲酯	EAC	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	[44]
76	1-苯基丙烯-3,3-二醇二乙酸酯	EA	C ₁₃ H ₁₄ O ₄	[34]
77	对香豆酸甲酯	/	C ₁₀ H ₁₀ O ₃	[24]
78	对-香豆酸龙脑酯	EAC	C ₁₉ H ₂₄ O ₃	[51]
79	丁炔二醇	MT	C ₄ H ₆ O ₂	[28]
80	叶绿醇	EAC	C ₂₀ H ₄₀ O	[44]
81	β-香树脂醇	EAC	C ₃₀ H ₅₀ O	[16]
82	松柏醇	/	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	[24]
83	松柏醛	/	C ₁₀ H ₁₀ O ₃	[24]
84	香兰素	/	C ₈ H ₈ O ₃	[24]
85	对羟基肉桂醛	/	C ₉ H ₈ O ₂	[24]
86	右旋奎宁酸	MT	C ₇ H ₁₂ O ₆	[28]
87	ω-苄基苯乙酮	MT-Chl	C ₁₅ H ₁₄ O	[38]
88	三(三氟甲基)膦	EA	C ₃ F ₉ P	[1]

注: “/”表示未查到。W为水(Water)、EAC为乙酸乙酯(Ethyl Acetate)、EA为乙醇(Ethyl alcohol)、MT为甲醇(Methyl alcohol)、Chl为氯仿(Chloroform)、MSO为石油醚(Petroleum ether)、CP为丙酮(Acetone)

物质包括 4-对香豆酰基奎宁酸、对羟基苯甲酸^[45]。Dutta 等^[54]的研究发现,菱叶叶子的甲醇提取物在浓度为 200 μg/mL 时,总还原能力比抗坏血酸高 1.12 倍,DPPH 自由基清除能力为 89.68%;浓度在 100 μg/mL 时,总抗氧化活性比抗坏血酸高 2.26 倍。菱叶叶子的乙醇提取物对 DPPH 自由基清除能力可达 97.57%,可能是由于天然抗氧化剂羟基胡椒酚和丁香酚的存在^[35]。从菱叶叶子的氯仿提取物中可分离出脱亚甲基角鲨烯脱氧头孢拉酮-A、1-正十二烷氧基间苯二酚、双胡椒酚十二烷酸酯、双羟基胡椒酚十二烷酸酯、γ-(γ'-异羟基胡椒酚)-胡椒酚辛基醚、羟基胡椒酚,6 种化合物与抗坏血酸相比均表现出优异的 DPPH 自由基清除活性,其半抑制浓度(IC₅₀)值分别为 7.14、8.08、12.67、1.08、4.61 和 4.12 μg/mL^[31,55,49]。可见,菱叶提取物可能是一种天然抗氧化剂,应用于食品加工工业或作为食品添加剂具有很大的潜力。

2.3 抗癌作用

菱叶叶子、茎的提取物对人口腔癌细胞、人前列腺癌细胞、人肝癌细胞等具有抗癌活性。Preethi

等^[22]采用的菱叶叶子甲醇提取物及丁香酚对 KB 口腔癌细胞均表现出强大的抗癌活性,抗癌作用归因于菱叶叶中存在的酚类物质,当提取物与丁香酚合成银纳米共轭物时,抗癌作用显著增加,但对非癌细胞无毒。甲醇提取物还能抑制人前列腺癌细胞的增殖,羟基胡椒酚可能是主要的生物活性成分^[39]。从菱叶叶子的氯仿提取物中分离出化合物 1-正十七烷氧基间苯二酚^[46],γ-(γ'-异羟基胡椒酚)-胡椒酚辛基醚^[49]、羟基胡椒酚^[49]对人口腔癌细胞具有细胞毒性,后两种化合物对人肝癌细胞、人胰腺癌细胞具有显著作用,羟基胡椒酚能抑制胰腺癌细胞的增殖和上皮间质转化^[42]。菱叶叶子的水提取物使得较低剂量的 5-氟尿嘧啶发挥最大抑制结肠癌细胞 HT29 的生长效果^[56],水提物浓度高于 500 μg/mL 时对人神经母细胞瘤细胞具有细胞毒性^[19]。菱叶叶子提取物在体内和体外可通过 MAPKs 调节 p73 途径诱导人肝癌细胞 Hep3B 的死亡^[57],还能在乙氧基甲烷诱导的雄性大鼠结肠癌中抑制 β-连环蛋白和 KRAS 的表达^[58]。从菱叶茎中提取的对香豆酸龙脑酯在黑色素瘤细胞 A2058 和 A375 中存在抗肿瘤和诱导细胞凋亡的作用^[51]。可

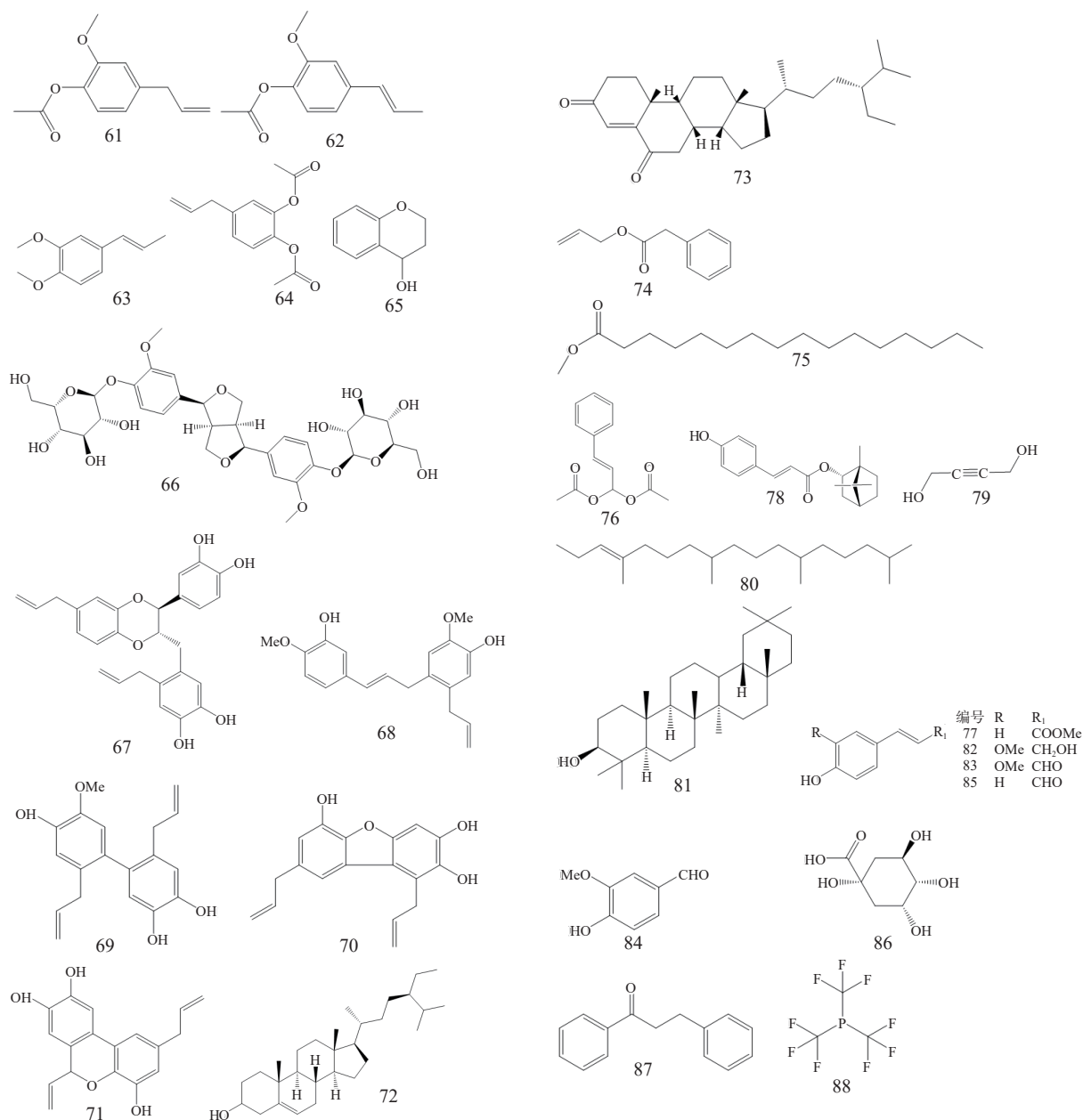


图 4 蒌叶中的其他类化学结构

Fig.4 Other chemical structures in *Piper betle* L.

见, 蒌叶提取物可抑制多种癌细胞的增殖, 作为新型药物的开发具有较大潜力。

2.4 杀虫作用

蒌叶茎、叶的提取物具有广泛的杀虫性。蒌叶茎的乙醇提取物不仅具有驱虫性能, 而且还能导致蠕虫死亡, 以阿苯达唑(40 mg/mL)为标准溶液, 使蠕虫的瘫痪和死亡的时间分别是 2.34 和 5.68 min, 在乙醇提取物中, 使蠕虫的瘫痪和死亡的时间分别是 1.15 和 2.16 min, 明显比标准溶液用时少^[23]。蒌叶叶子精油能显著抑制斜纹夜蛾的发育并引起其行为的改变^[59], 对埃及伊蚊也具有杀虫作用^[60]。蒌叶叶子的水提物对番茄根结线虫的第二阶段幼虫具有致死性, 也能抑制卵孵化^[61]。蒌叶叶子的乙酸乙酯提取物对甘薯象鼻虫具有致死作用^[62]。可见, 蒌叶的乙醇、水、乙酸乙酯提取物和蒌叶精油是一种效果明显

的生物农药, 在驱虫和农业生产中具有开发潜力。

2.5 抗炎作用

蒌叶根、叶的提取物具有抗炎活性。Lin 等^[18]研究发现, 蒌叶根的乙醇提取物表现出抗炎作用, 从提取物中分离鉴定出的羟基胡椒酚二聚体、羟基胡椒酚这两种化合物对人体中性粒细胞的超氧阴离子的产生和弹性蛋白酶的释放方面具有显著的抑制作用。蒌叶叶子中存在的烯丙基儿茶酚也具有抗炎作用^[37], 提取物中的胡椒新木脂素 A、胡椒新木脂素 B、羟基胡椒酚、对羟基肉桂醛、二烯丙基儿茶酚对脂多糖激活的小鼠巨噬细胞 RAW 264.7 细胞产生的一氧化氮具有抗炎活性, IC₅₀ 值分别为 9.87、45.94、4.80、26.40、40.45 μmol/L^[24]。蒌叶叶子的 70% 乙醇提取物能够降低引发炎症过程的成纤维细胞 IL-33、VCAM、CD248 的表达水平, 从而减少细

胞压力并促进划痕愈合^[63]。可见, 根据菱叶提取物的抗炎作用可进行抗炎药物的开发。

2.6 其他作用

菱叶的提取物中还具有多种生物活性, 包括延缓衰老^[64]、预防肥胖^[65]、降血脂^[66]、镇痛^[67]、抗疲劳^[68]、抗动脉粥样硬化^[42]、避孕^[69]、抗过敏^[70]、抗溃疡^[71]、抗疟疾^[25,72]、抗糖基化^[26]等。在抗疟疾作用中, 鉴定出三种化合物, 烯丙基焦儿茶酚、哌嗪和 Antymycin; 在抗糖基化中, 鉴定出的化合物包括绿原酸、3,4-二羟基苯甲酸、没食子酸、阿魏酸、表儿茶素、儿茶素水合物。

3 结语

菱叶作为一种重要的“药食同源”和经济作物, 含有丰富的营养成分和生物活性成分, 包括氨基酸、有机酸、脂肪酸、糖醇和烯烃类、酚类、醇类、酯类等多种化合物(如上述表中所示), 现代药理学研究表明, 菱叶具有抑菌、抗氧化、抗癌、抗虫、抗炎、抗疟疾、抗糖基化等生物活性。这些研究成果为菱叶更好地应用于食品、医药、化妆品等领域提供了依据。但目前对菱叶的研究仍存在问题, 还有待进一步探讨。在化学成分研究方面, 目前对菱叶的研究多集中在叶子、根、茎、果实的研究较少; 还需加强对提取物中起生物活性作用的化学成分进行分离鉴定, 丰富菱叶的化学成分; 在生物活性方面, 需加强对分离得到的化学成分进行活性测试, 发现更多的活性成分, 对已发现的活性成分, 加大对其作用机制的研究。对于生物活性范围广、能从多种试剂中提取得到的化合物, 如羟基胡椒粉、丁香酚、菱叶酚、4-二乙酰醇等成分可进一步深入研究, 以便能更好地利用菱叶, 延长价值链。

参考文献

- [1] VALLE J D L, PUZON J J M, CABREA E C, et al. Thin layer chromatography-bioautography and gas chromatography-mass spectrometry of antimicrobial leaf extracts from Philippine *Piper betle* L. against multidrug-resistant bacteria[J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2016, 2016: 1-7.
- [2] 纪明慧, 郭飞燕, 王呈文, 等. 菱叶抗氧化活性成分的提取及活性测定体系的优化[J]. 食品工业科技, 2012, 33(21): 246-248, 145. [JI M H, GUO F Y, WANG C W, et al. Extraction of antioxidant active components from *Piper betle* and optimization of activity determination system[J]. Science and Technology of Food Industry, 2012, 33(21): 246-248, 145.]
- [3] JANE N S, DESHMUKH A P, JOSHI M S. Review of study of different diseases on betelvine plant and control measure[J]. Int J Appl Innov Eng Manag, 2014, 3(3): 560-563.
- [4] DAS S, PARIDA R, SANDEEP I S, et al. Biotechnological intervention in betelvine (*Piper betle* L.): A review on recent advances and future prospects[J]. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 2016, 9(10): 916-923.
- [5] GUHA P. Betel leaf: the neglected green gold of India[J]. J Hum Ecol, 2006, 19(2): 87-93.
- [6] BISSA S, SONGARA D, BOHRA A. Traditions in oral hygiene: Chewing of betel (*Piper betle* L.) leaves[J]. Current Science, 2007, 92(1): 26-28.
- [7] HOSSAIN M F, ANWAR M, AKHTAR S, et al. Uses impact of betel leaf (*Piper betle* L.) on public health[J]. Science Journal of Public Health, 2017, 5(6): 408-410.
- [8] HUSNA A A, ISLAM M A, RAHMAN T, et al. Efficacy of vinegar, sorbitol and sodium benzoate in mitigation of Salmonella contamination in betel leaf[J]. Journal of Advanced Veterinary and Animal Research, 2015, 2(2): 190-194.
- [9] ZAMHARI D N J A, KIAN A Y S. In-vitro screening of antioxidant, antibacterial and antifungal properties of herbs for aquaculture[J]. International Journal of Fisheries and Aquatic Studies, 2017, 5(4): 259-264.
- [10] AGARWAL T, SINGH R, SHUKLA A D, et al. Comparative analysis of antibacterial activity of four *Piper betle* varieties[J]. Advances in Applied Science Research, 2012, 3(2): 698-705.
- [11] 沈绍斌, 姜太玲, 姜予强, 等. 云南胡椒属野生近缘种菱叶果实物理及化学特性分析研究[J]. 农产品加工, 2018(2): 44-47. [SHEN S B, JIANG T L, LOU Y Q, et al. Analysis and research physical and chemical properties of *Piper* wild varieties *Piper betle* L. in Yunnan[J]. Farm Products Processing, 2018(2): 44-47.]
- [12] BASAK S, GUHA P. Modelling the effect of essential oil of betel leaf (*Piper betle* L.) on germination, growth, and apparent lag time of *Penicillium expansum* on semi-synthetic media[J]. International Journal of Food Microbiology, 2015, 215: 171-178.
- [13] 廖超林. 泰国菱叶精油化学成分的研究[J]. 香料香精化妆品, 2000(2): 3-6. [LIAO C L. Study on chemical constituents of oil of betle vine from Thailand[J]. Flavour Fragrance Cosmetics, 2000(2): 3-6.]
- [14] 吕纪行, 纪明慧, 郭飞燕, 等. 菱叶挥发油的提取及抗氧化和抑菌活性研究[J]. 食品工业科技, 2017, 38(9): 75-81. [LV J X, JI M H, GUO F Y, et al. Extraction, antioxidant capacity and antibacterial activities of essential oil from *Piper betle* L.[J]. Science and Technology of Food Industry, 2017, 38(9): 75-81.]
- [15] 黄相中, 尹燕, 黄文全, 等. 菱叶茎中生物碱和木脂素类化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(17): 2285-2288. [HUANG X Z, YIN Y, HUANG W Q, et al. Alkaloids and lignans from stems of *Piper betle*[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2010, 35(17): 2285-2288.]
- [16] 朱芸, 戴云, 黄相中, 等. 菱叶的化学成分研究[J]. 云南中医中药杂志, 2010, 31(9): 56-58, 2. [ZHU Y, DAI Y, HUANG X Z, et al. Study on the chemical composition of *Piper betle* Leaves[J]. Yunnan Zhongyi Zhongyao Zazhi, 2010, 31(9): 56-58, 2.]
- [17] MUSA T A, SANAGI M M, IBRAHIM W A W, et al. Determination of 4-Allyl resorcinol and chavibetol from *Piper betle* leaves by subcritical water extraction combined with high-performance liquid chromatography[J]. Food Analytical Methods, 2014, 7(4): 893-901.
- [18] LIN C F, HWANG T L, CHIEN C C, et al. A new hydroxychavicol dimer from the roots of *Piper betle*[J]. Molecules, 2013, 18(3): 2563-2570.
- [19] FERRERES F, OLIVEIRA A P, GIL I A, et al. *Piper betle*

- leaves: Profiling phenolic compounds by HPLC/DAD-ESI/MS(n) and anti-cholinesterase activity[J]. *Phytochem Anal*, 2014, 25(5): 453–460.
- [20] ALIAHMAT N S, ABDUL S N F, WAN H W N, et al. *Piper betle* induced cytoprotective genes and proteins via the Nrf2/ARE pathway in aging mice[J]. *J Nutrigenet Nutrigenomics*, 2016, 9(5-6): 243–253.
- [21] MAKPOL S, YEOH T W, RUSLAM F A, et al. Comparative effect of *Piper betle*, *Chlorella vulgaris* and tocotrienol-rich fraction on antioxidant enzymes activity in cellular ageing of human diploid fibroblasts[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13: 210.
- [22] PREETHI R, PADMA P R. Anticancer activity of silver nano-bioconjugates synthesized from *Piper betle* leaves extract and its active compound eugenol[J]. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2016, 8(9): 201–205.
- [23] ADATE P S, PARMESAWARAN S, CHAUHAN Y. *In vitro* anthelmintic activity of stem extracts of *Piper betle* Linn against *Pheretima posthuma* [J]. *Pharmacognosy Journal*, 2012, 4(29): 61–65.
- [24] SAN T T, WANG Y H, HU D B, et al. A new sesqueneolignan and four new neolignans isolated from the leaves of *Piper betle*, a traditional medicinal plant in Myanmar[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2021, 31: 127682.
- [25] IHWAN, KODA S H A. Antimalarial herbal plants in Kupang, Indonesia[J]. *Biosaintifika*, 2017, 9(1): 95–104.
- [26] BHATTACHERJEE A, CHAKRABORTI A S. Inhibitory effect of *Piper betle* Linn. leaf extract on protein glycation-quantification and characterization of the antiglycation components[J]. *Indian J Biochem Biophys*, 2013, 50(6): 529–536.
- [27] DASGUPTA N, DE B. Antioxidant activity of *Piper betle* L. leaf extract *in vitro* [J]. *Food Chemistry*, 2004, 2(88): 219–224.
- [28] KARAK S, BHATTACHARYA P, NANDY S, et al. Metabolite profiling and chemometric study for varietal difference in *Piper betle* L. leaf[J]. *Current Metabolomics*, 2016, 4(2): 129–140.
- [29] CHEN D Z, XIONG H B, TIAN K, et al. Two new sphingolipids from the leaves of *Piper betle* L. [J]. *Molecules*, 2013, 18(9): 11241–11249.
- [30] GHOSH K, BHATTACHARYA T K. Chemical constituents of *Piper betle* Linn. (Piperaceae) roots[J]. *Molecules*, 2005, 10: 798–802.
- [31] ATIYA A, SINHAB B N, Lal U R. New chemical constituents from the *Piper betle* Linn. (Piperaceae) [J]. *Natural Product Research*, 2018, 32(9): 1080–1087.
- [32] PRASETYA F, SALAM S, RAHMADANI A, et al. Novel amides derivative with antimicrobial activity of *Piper betle* var. *nigra* leaves from indonesia[J]. *Molecules*, 2021, 26(2): 1–8.
- [33] YOGESWARI S, BINDU K H, KAMALRAJ S, et al. Anti-diabetic, antithrombin and cytotoxic bioactive compounds in five cultivars of *Piper betle* L. [J]. *Environmental Technology & Innovation*, 2020, 20: 101140.
- [34] MURUGANANDAM L, KRISHNA A, REDDY J, et al. Optimization studies on extraction of phytocomponents from betel leaves[J]. *Resource-Efficient Technologies*, 2017, 3: 385–393.
- [35] ALIA A, LIMC X Y, CHONGD C H, et al. Optimization of ultrasound-assisted extraction of natural antioxidants from *Piper betle* using response surface methodology[J]. *LWT - Food Science and Technology*, 2018, 89: 681–688.
- [36] AKHTAR A, AZHAR S M, NAYAN S B, et al. Two new anticancer phenolic derivatives from leaves of *Piper betle* Linn. [J]. *Natural Product Research*, 2020, 35(23): 1–9.
- [37] ABDULLAH N F, HUSSAIN R M. Isolation of allylpyrocatechol from *Piper betle* L. leaves by using high-performance liquid chromatography[J]. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 2015, 38: 289–293.
- [38] YAZDANI D, MIOR A Z A, YEE H T, et al. Inhibition of aflatoxin biosynthesis in *Aspergillus flavus* by phenolic compounds extracted of *Piper betle* L. [J]. *Iran J Microbiol*, 2013, 5(4): 428–433.
- [39] PARANJPEL R, GUNDALAL S R, LAKSHMINARAYANA N, et al. *Piper betel* leaf extract: anticancer benefits and bio-guided fractionation to identify active principles for prostate cancer management[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(7): 1558–1566.
- [40] TEANPAISAN R, KAWSUD P, PAHUMUNTO N, et al. Screening for antibacterial and antibiofilm activity in Thai medicinal plant extracts against oral microorganisms[J]. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 2017, 7: 172–177.
- [41] VENKADESWARAN K, MURALIDHARAN A R, ANNADURAI T, et al. Antihypercholesterolemic and antioxidative potential of an extract of the plant, *Piper betle*, and its active constituent, eugenol, in triton WR-1339-induced hypercholesterolemia in experimental rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 478973.
- [42] VENKADESWARANA K, THOMASB P A, GERALDINEA P. An experimental evaluation of the anti-atherogenic potential of the plant, *Piper betle*, and its active constituent, eugenol, in rats fed an atherogenic diet[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2016, 80: 276–288.
- [43] SYAHIDAH A, SAAD C R, HASSAN M D, et al. Phytochemical analysis, identification and quantification of antibacterial active compounds in betel leaves, *Piper betle* methanolic extract[J]. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 2017, 20(2): 70–81.
- [44] SRINIVASAN R, DEVI K R, KANNAPPAN A, et al. *Piper betle* and its bioactive metabolite phytol mitigates quorum sensing mediated virulence factors and biofilm of nosocomial pathogen *Serratia marcescens* *in vitro* [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2016, 193: 592–603.
- [45] SAZWI N N, NALINA T, ABDUL R Z H. Antioxidant and cytoprotective activities of *Piper betle*, *Areca catechu*, *Uncaria gambir* and betel quid with and without calcium hydroxide[J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 13: 351.
- [46] ATIYA A. A novel resorcinol derivative from the leaves of *Piper betle* [J]. *Chemistry of Natural Compounds*, 2017, 53(4): 611–613.
- [47] KAVITHA S, HARI K A, JEEVARATNAM K. Purification and identification of 4-allylbenzene-1, 2-diol: an antilisterial and biofilm preventing compound from the leaves of *Piper betle* L. var

- Pachaiyadi[J]. *Natural Product Research*, 2019, 33(10): 1514–1517.
- [48] DALAI M K, BHADRA S, BANDYOPADHYAY A. Evaluation of anti-cholinesterase activity of the standardized extract of *Piper betle* L. leaf[J]. *Orient Pharm Exp Med*, 2013, 14(1): 31–35.
- [49] ATIYA A, SINHA B N, LAL U R, et al. The new ether derivative of phenylpropanoid and bioactivity was investigated from the leaves of *Piper betle* L.[J]. *Natural Product Research*, 2018, 31: 1–8.
- [50] DESHPANDE S N, KADAM D G. GCMS analysis and antibacterial activity of *Piper betle* (Linn) leaves against streptococcus mutans[J]. *Asian Journal of Pharmaceutical & Clinical Research*, 2013, 6(9): 99–101.
- [51] WU Y J, SU T R, CHANG C I, et al. (+)-Bornyl p-coumarate extracted from stem of piper betle induced apoptosis and autophagy in melanoma cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(10): 1–13.
- [52] VYAS M, SHARMA M K, CHOUHAM Y S, et al. Phytochemical investigation and antimicrobial activity of plant constituents of *Piper betle* leaf[J]. *International Journal of Chemical Studies*, 2017, 5(3): 373–377.
- [53] PHUMAT P, KHONGKHUNTHIAN S, WANACHANTARARAK P, et al. Potential of *Piper betle* extracts on inhibition of oral pathogens[J]. *Drug Discov Ther*, 2017, 11(6): 307–315.
- [54] DUTTAA S, DEYA P, SAHAC M R, et al. Differential interaction with O₂ and N₂ free-radicals, phytochemical fingerprinting and molecular docking reveals potent antioxidant activities of three major recreational foods of the Indian subcontinent[J]. *Journal of Functional Foods*, 2017, 39: 112–122.
- [55] ATIYA A, SINHA B N, LAL U R. Bioactive phenylpropanoid analogues from *Piper betle* L. var. *birkoli* leaves[J]. *Nat Prod Res*, 2017, 31(22): 2604–2611.
- [56] NG P L, RAJAB N F, THEN S M, et al. *Piper betle* leaf extract enhances the cytotoxicity effect of 5-fluorouracil in inhibiting the growth of HT29 and HCT116 colon cancer cells[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2014, 15(8): 692–700.
- [57] WU P F, TSENG H C, CHYAU C C, et al. *Piper betle* leaf extracts induced human hepatocellular carcinoma Hep3B cell death via MAPKs regulating the p73 pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. *Food Funct*, 2014, 5(12): 3320–3328.
- [58] ESA F, NGAH W Z, JAMAL A R, et al. Inhibition of beta-catenin and KRAS expressions by *Piper betle* in azoxymethane-induced colon cancer of male Fischer 344 rats[J]. *Anal Quant Cytopathol Histopathol*, 2013, 35(6): 324–334.
- [59] PRABHAKARAN V S, SENGOTTAYAN S N, PONSANKARA A, et al. Developmental response of *Spodoptera litura* Fab. to treatments of crude volatile oil from *Piper betle* L. and evaluation of toxicity to earthworm, *Eudrilus eugeniae* Kinb[J]. *Chemosphere*, 2016, 155: 336–347.
- [60] PRABHAKARAN V S, SENGOTTAYAN S N, PONSANKARA A, et al. Comparative analysis of mosquito (Diptera: Culicidae: *Aedes aegypti* Liston) responses to the insecticide temephos and plant derived essential oil derived from *Piper betle* L.[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2017, 139: 439–446.
- [61] DAMMINI P W T S, MAMPITIYARACHCHI H, EBSSA L. Nematotoxic potential of betel (*Piper betle* L.) (Piperaceae) leaf[J]. *Crop Protection*, 2014, 65: 1–5.
- [62] RAEEN R, KANMANI S, LOKESH K V, et al. Efficacy of *Piper betle* Leaf extracts against sweet potato weevil *Cylas formicarius* (F.)[J]. *Indian Journal of Entomology*, 2019, 81(1): 201–205.
- [63] THIC H C, NGUYEN H D, HOANG D M L, et al. Influence of *Piper betle* L. extract on umbilical cord cells *in vitro* and potential treating cutaneous wound[J]. *Heliyon*, 2021, 7(3): e06248.
- [64] DURANI L W, KHOR S C, TAN J K, et al. *Piper betle* L. modulates senescence-associated genes expression in replicative senescent human diploid fibroblasts[J]. 2017, 2017: 1–9.
- [65] GHANIA A D F A, HUSIN J M, RASHID A H A, et al. Biochemical studies of *Piper betle* L leaf extract on obese treated animal using ¹H-NMR-based metabolomic approach of blood serum samples[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2016, 194: 690–697.
- [66] THIRUMALAI T, TAMILSEIVAN N, DAVID E, et al. Hypolipidemic activity of *Piper betel* in high fat diet induced hyperlipidemic rat[J]. *Journal of Acute Disease*, 2014: 131–135.
- [67] DE S, MAROO N, SAHA P, et al. Ethanolic extract of *Piper betle* Linn. leaves reduces nociception via modulation of arachidonic acid pathway[J]. *Indian J Pharmacol*, 2013, 45(5): 479–482.
- [68] 纪明慧, 郭飞燕, 王呈文, 等. 菱叶乙醇提取物抗氧化及抗疲劳作用研究[J]. *化学研究与应用*, 2014, 26(10): 1557–1562.
- [69] JI M H, GUO F Y, WANG C W, et al. Antioxidation and antifatigue activities of the ethanolic extract from *Piper betle*[J]. *Chemical Research and Application*, 2014, 26(10): 1557–1562.
- [70] AMIN S A, BHATTACHARYA P, BASAK S, et al. Pharmacoinformatics study of piperolactam A from *Piper betle* root as new lead for non steroidal anti fertility drug development[J]. *Comput Biol Chem*, 2017, 67: 213–224.
- [71] RAMDAS N K, RAVINDRA Y P. Evaluation of the effect of *Piper betel* L. leaves extract against clonidine-induced catalepsy and milk-induced leukocytosis and eosinophilia in mice[J]. *Asian Journal of Pharmaceutical & Clinical Research*, 2020: 118–121.
- [72] SARKAR U, SAHA A, MAJUMDAR M. Anti-ulcer activity of hydroalcoholic extract of *Piper betle* leaf on experimental animals[J]. *Asian Journal of Pharmaceutical & Clinical Research*, 2019: 226–229.
- [73] TAMURA S, MIYOSHI A, KAWANO T, et al. Structure–activity relationship of anti-malarial allylpyrocatechol isolated from *Piper betle*[J]. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 2020, 68(8): 784–790.