

食源性 γ -氨基丁酸与促进慢病人群健康研究进展

丁一^{1,2}, 王佳宁¹, 丁海涛^{3*}, 艾华^{1*}

- 北京大学第三医院运动医学研究所, 北京 100191
- 国家康复辅具研究中心附属康复医院, 北京 100176
- 内蒙古自治区人民医院临床检验医学中心, 呼和浩特 010017

摘要 γ -氨基丁酸(γ -amino butyric acid, GABA)在中国属于食品新资源, 现阶段的研究认为食源性GABA具有促进健康、抗多种慢性疾病的功效。综述了食源性和内源性GABA在哺乳动物机体内的代谢、作用及机制、安全性以及食物中GABA含量, 归纳了外源性补充GABA人体试验设计和主要结果。高质量随机对照临床研究显示, 外源性摄入GABA可对患者和健康受试者发挥抗焦虑、改善睡眠障碍等神经调节及降血压、调节血糖的作用, 但不同来源GABA的剂量范围不同, 天然食物来源的GABA的功能剂量范围低于生物合成GABA。现有的随机对照临床试验(RCT)均存在不同程度上的设计缺陷, 未来仍需更多的高质量RCT研究来明确外源性GABA的临床作用。

关键词 γ -氨基丁酸; 随机对照临床试验; 抗焦虑; 睡眠障碍; 降血压; 实验设计

γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)又称氨基酪酸, 是一种广泛存在于原核和真核生物的天然非蛋白质氨基酸^[1]。GABA是包括人类在内的哺乳动物中枢神经系统最重要的抑制性神经递质(内源性GABA)。植物如豆属、参属、中草药等的种子、根茎和组织液中也富含GABA, 可通过饮食

补充, 又称为食源性(外源性)GABA。

随着老龄化时代的来临, GABA补充剂因具有与人体健康密切相关的多种生物学功能, 尤其是抗慢性病方面, 如控制血压、抗焦虑、缓解失眠、降血糖等, 逐渐引起了医药、营养等领域的关注^[2-3]。据统计, 2023年中国60岁以上老人约为2.97亿, 占总

收稿日期: 2024-01-12; 修回日期: 2024-06-24

作者简介: 丁一, 主治医师, 研究方向为运动系统疾病与康复技术, 电子信箱: dl_dingyi@126.com; 王佳宁(共同第一作者), 副主任医师, 研究方向为运动医学急慢性疾病的诊断与治疗, 电子信箱: drcimitus@sina.com; 丁海涛(共同通信作者), 主任医师, 研究方向为临床分子诊断, 电子信箱: htdnmyy12@126.com; 艾华(通信作者), 研究员, 研究方向为运动营养与慢性疾病, 电子信箱: hua_ai@sina.com

引用格式: 丁一, 王佳宁, 丁海涛, 等. 食源性 γ -氨基丁酸与促进慢病人群健康研究进展[J]. 科技导报, 2024, 42(22): 30-42;

doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2024.06.00624

人口的21.1%,其中,约75%的老人患有1种慢病,43%的老人同时患有2种以上慢病。现阶段,关于GABA补充剂的疗效与应用的有效剂量尚未统一,尚缺乏基于高质量随机对照临床研究(randomized controlled trial, RCT)的综述、系统综述及荟萃分析。本文综述外源性补充GABA与人体健康功能(如控制血压、抗焦虑、缓解失眠、降血糖等)的研究进展,并提出未来研究的建议。

1 GABA简介

GABA的化学名为4-氨基丁酸,别名为氨基酪酸、哌啶酸,分子式为 $C_4H_9NO_2$,分子量为103.12。1883年首次化学合成GABA,1949年最早从土豆中提取出天然GABA。GABA由L-谷氨酸经L-谷氨酸脱羧酶(glutamic acid decarboxylase, GAD)脱羧后产生,是一种不参与蛋白质合成的氨基酸,广泛存在于生物体系内,包括植物、动物和微生物等^[1]。动物体内的GABA主要存在于神经组织中,是哺乳动物中枢神经系统最重要的抑制性神经递质,主要以高肌肽(homocarnosine)的形式存在于脑组织中。人类大脑30%的神经元细胞含有GABA,几乎影响着机体所有的神经活动。此外,GABA经代谢还可以提供能量^[1,3]。

植物性食物的种子、果实、根、茎、叶等在受到缺氧、冷热刺激、机械损伤、酸碱变化、干旱或水浸泡、高盐等环境改变影响时,可导致GABA迅速产生和积累。植物通过微生物的发酵作用,也可使GABA含量大大增加。现代食品工业利用这一特点,生产出富含GABA的食品,并提取出纯度较高的天然GABA,使之成为可广泛应用的膳食补充剂^[4]。

已有许多研究陆续报告声称发现了GABA作为膳食补充剂的多种多样的保健功能,包括调节突触传递、促进神经元发育、放松情绪、减轻压力、改善脑机能、提高记忆能力、抗抑郁、抗失眠、抗高血压、抗糖尿病、抗癌、抗氧化、抗炎、抗微生物、抗过敏、保护肝肾肠器官等^[2]。这些研究结果促进了GABA保健市场的开发和推广。

2 GABA的代谢

2.1 肠道吸收

对于哺乳动物,其食物中的GABA,一般认为有如下2种吸收机制:与食物中其他氨基酸相似,GABA主要通过需钠耗能的主动转运和 γ -谷氨酰基循环2种途径在小肠被吸收。前者以肠黏膜细胞膜上的氨基酸转运蛋白为载体,利用细胞内外的 Na^+ 浓度梯度,将GABA和 Na^+ 转入细胞内, Na^+ 可借钠泵主动排出上皮细胞。大鼠研究显示,GABA在肠道内吸收并没有特异性的转运蛋白,而是与 β -丙氨酸共用同一种亚氨基转运蛋白(imino carrier)^[5],提示口服GABA的生物利用率非常低。在小肠黏膜细胞膜上的 γ -谷氨酰基转移酶催化下,GABA与谷胱甘肽合成 γ -谷氨酰氨基酸,然后进入细胞释放出GABA,而谷氨酰基则重新生成谷胱甘肽重新进入循环。

利用人肠道上皮Coca-2细胞的研究显示,GABA在肠道内还可通过一种依赖 H^+ 、而非 Na^+ 的转运机制被吸收,即通过肠黏膜细胞膜上的 $H^+/GABA$ 协同转运蛋白吸收入体^[6]。 $H^+/GABA$ 协同转运蛋白具有与亚氨基转运蛋白相同的底物特异性,致使GABA吸收效率不高。

2.2 组织分布和代谢速率

放射性同位素标记的GABA经大鼠口服后,示踪显示GABA在肠道吸收后主要分布于肝脏、肾脏和肌肉组织中,而肝脏被认为是脑外组织中GABA的主要代谢部位。在膀胱、胃肠壁、垂体、脊柱、肋骨和气管的软骨中也可检测到GABA。健康成人血浆GABA水平为100~130 pmol/mL^[7-8]。目前没有研究发现GABA有生物积累或器官特异性蓄积的证据^[3]。6~7周龄雄性大鼠灌胃GABA(1 mg/g)1 h后,肝脏GABA浓度达到最高值,3 h后血液和肾脏中GABA浓度达到最高值,5 h内20%~35%的GABA被代谢转化为其他物质。而在整个过程中,脑中GABA浓度始终变化不大,提示经肠道吸收入血的GABA很难通过血脑屏障进入大脑。

一些动物研究表明,口服GABA不会显著增加GABA的血浆水平。给大鼠一次性口服500 mg

GABA/kg 体重后,口服后即刻和 120 min 后血浆 GABA 水平保持在大约 $1.6 \mu\text{mol/mL}$,类似于基线浓度。而腹膜内注射 500 mg GABA/kg 体重后,血浆水平上升至约 $4 \times 10^5 \mu\text{mol/mL}$,并在 120 min 后逐渐下降至 $1.2 \mu\text{mol/mL}$ 。这表明在啮齿动物中,口服 GABA 的吸收和生物利用率非常低,且机体存在快速清除体内 GABA、维持其血浆浓度基本恒定的代谢机制^[3]。啮齿类动物经口摄入 GABA 的体内清除速率很快,半衰期约为 20 min^[9]。人体研究显示,口服 GABA(80 mg/d)后血浆 GABA 水平无明显变化^[10]。这些研究均显示出食源性 GABA 吸收率低和代谢清除率高的特点。

2.3 内源性 GABA 的合成和分解

内源性 GABA 是大脑主要的抑制性神经递质,而发挥神经递质作用的 GABA 是由大脑神经细胞自身合成的,并受到严格调控。

内源性 GABA 合成的主要途径为, L-谷氨酸经

谷氨酸脱羧酶(glutamic acid decarboxylase, GAD)催化脱羧而生成 GABA。在某些情况下, GABA 还可由鸟氨酸和丁二氨转化而来,而这些物质也都由谷氨酸生成。可以说,谷氨酸是内源性 GABA 合成的唯一来源。

不论是内源性 GABA,还是外源性 GABA,都具有相同的分解途径:在 GABA 转氨酶(7-Aminobutyrate transaminase)的催化下, GABA 和 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate)发生转氨作用,形成琥珀酸半醛(succinate semialdehyde, SSA)和谷氨酸,然后 SSA 在琥珀酸半醛脱氢酶(succinate semialdehyde dehydrogenase, SSADH)作用下形成琥珀酸,进入三羧酸循环,最终转化为 CO_2 和水,并释放能量。由此可见,多余的 GABA 基本上被用作体内的能量来源,并被代谢成无害的化合物。上述 GABA 的合成和分解代谢途径,构成了三羧酸循环的一条支路,称为 GABA 支路(图 1)。

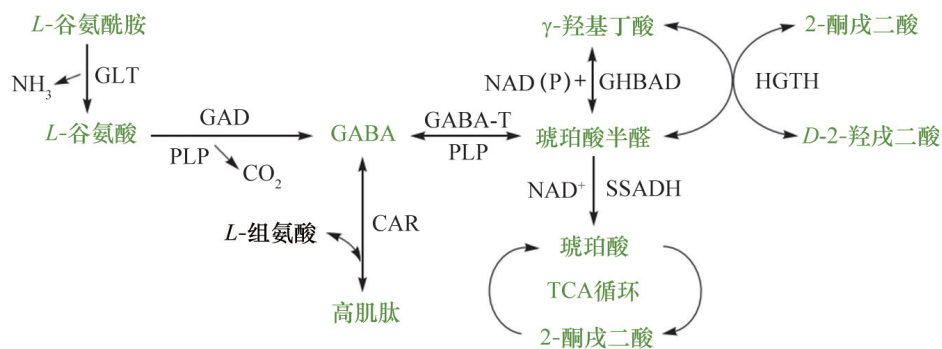


图1 GABA在哺乳动物大脑内的合成代谢和分解代谢

在外周神经组织及某些非神经组织中, GABA 可通过与脑内相同的途径进行代谢。非神经组织中可能还有其他的 GABA 合成途径(约 1%),例如,二胺氧化酶(DAO)、鸟氨酸脱羧酶(OD)途径^[11-12]。

2.4 GABA 的调控

血脑屏障严格限制外周血 GABA 进入大脑,避免外源性或食源性 GABA 使神经递质浓度产生剧烈波动,对机体大脑神经活动产生影响。许多研究显示,外源性 GABA 不管是口服还是静脉或腹腔注

射, GABA 均不能或者只有极少量能够从血浆通过血脑屏障进入大脑^[13-14]。同时,大脑内还存在快速清除多余 GABA 的机制,当脑内注入 GABA 时, GABA 转氨酶可以快速降解大量的 GABA^[15]。

3 GABA 的生物学机制

3.1 内源性 GABA(抑制性神经递质)

30% ~ 40% 的中枢神经系统的神经元以 GABA

作为抑制性神经递质而发挥作用^[1,3]。在大脑内, GABA以突触后抑制作用为主, 可通过突触后膜超极化、减少离子内流、降低细胞代谢及氧消耗等机制, 使突触后神经元处于保护性抑制状态; 在脊髓中, GABA以突触前抑制为主。GABA通过与特异性受体结合, 发挥其抑制性神经递质的活性作用。

3.2 GABA受体

GABA的受体有3种亚型, 与GABA结合后, 会产生不同的生物学效应。

1) GABA_A受体, 主要位于中枢神经细胞突触后膜, 为配体门控离子通道, GABA与其结合后可引起神经元抑制。其机制是GABA_A受体激活后导致氯离子通道开启, 氯离子顺浓度差进入胞内, 胞内膜电位增加而产生超极化, 引起快速的抑制性突触后电位。GABA_A受体引起的抑制分为阶段性抑制(phasic inhibition)和强直性抑制(tonic inhibition), 前者时间较短, 后者持续时间较长。强直性抑制可长期超极化下调神经兴奋性, 在突触可塑性、神经生成, 以及认知功能等方面具有重要作用^[16]。

2) GABA_B受体, 分布于中枢和外周神经系统、内分泌和非神经组织(如平滑肌细胞、女性生殖系统、胰腺、膀胱等), 在突触前和突触后均有分布。突触后GABA_B受体激活表现出抑制作用, 突触前GABA_B受体激活表现出兴奋作用^[17]。GABA_B受体是与G蛋白耦联的跨膜蛋白, 其突触前膜和突触后膜的效应机制分别与Ca²⁺通道的关闭和K⁺通道的开放有关。GABA_B受体与中枢神经功能和某些疾病(癫痫、痉挛、压力、睡眠障碍、神经性疼痛、抑郁、焦虑等)以及毒瘾密切相关^[18]。此外, GABA_B受体激活还与体温、血压、消化系统功能的调节和脂肪氧化分解等多种作用有关。

3) GABA_C受体, 主要存在于视觉神经通路中, 可能在视网膜中视杆通路的信息传递和调控中起重要作用。GABA_C受体类似于GABA_A受体, 属于配体门控离子通道, 中心是氯离子通道, 通过氯离子进入细胞产生的细胞膜超极化, 进而产生抑制性效应。

4 外源性GABA的抗慢性病功效

鉴于内源性GABA是重要的抑制性神经递质, 人们推测补充外源性GABA可产生类似的生物学作用。关于补充外源性GABA对人体各项功能影响的研究主要集中在以下2方面。

4.1 神经调节作用

有研究发现, GABA可改善应激和情绪紊乱。摄入GABA可以提高葡萄糖磷脂酶的活性, 从而促进大脑的能量代谢, 增加脑血流量和氧供给量, 改善神经机能, 进而调节情绪和减轻易怒症状^[19]。研究认为, GABA作为神经系统的抑制性传递物质, 能结合并激活其在大脑的受体, 与另外一些物质协同作用, 引起神经元抑制, 消除神经紧张, 促进思维放松, 起到抗压、抗焦虑的作用。

有研究显示, GABA可以抑制神经细胞过度兴奋, 让亢奋的脑细胞休息, 达到改善睡眠的作用。一项前瞻性随机双盲安慰剂对照试验, 将114名失眠成人随机分为GABA高剂量组(300 mg/d)和低剂量组(150 mg/d)以及安慰剂组。GABA口服1周后问卷调查结果显示, GABA可缩短入睡时间, 改善失眠程度, 而且与150 mg组相比, 300 mg组受试者主观感觉失眠改善更好一些^[20]。另一项前瞻性随机双盲安慰剂对照试验让40名失眠患者每天服用300 mg GABA, 持续4周。睡眠问卷和多导睡眠监测结果显示, 实验组入睡时间显著缩短($p=0.001$), 睡眠质量明显增加($p=0.018$)^[21]。不过, 近期一项系统综述纳入14项安慰剂+对照人体试验, 分析口服GABA对精神压力和睡眠的改善功效, 结果表明, 改善精神压力的证据并不充分, 改善睡眠的证据更加不充分, 认为还需要进行更多的研究加以佐证^[22]。

研究还认为, 补充GABA有助于改善认知功能。有研究发现, 轻度认知功能障碍(MCI)老年女性患者额叶GABA水平与同龄正常女性相比出现降低现象, 认为脑内GABA水平与神经衰老之间存在密切关联^[23]。有人研究了阿尔兹海默病(AD)高风险受试者包括主观认知能力下降(SCD)和MCI

患者背内侧/背前外侧前额叶皮层中的 GABA 水平与记忆之间的关系。结果显示,AD 患病风险较高者的 GABA/Cr 水平与言语记忆和非言语记忆能力呈正相关,GABA 水平下降可能导致记忆力下降;在正常对照者中,则不存在这种相关性^[24]。一项系统综述和荟萃分析纳入 48 项人体试验,合计健康对照者 518 人,平均年龄 72.2 岁,AD 患者 603 人,平均年龄 75.6 岁。随机效应荟萃分析显示,AD 患者脑组织和脑脊液 GABA 水平下降,外周血液则不明显。另外,AD 患者脑中谷氨酸脱羧酶 65/67、GAB-

A_A受体和 GABA 转运蛋白较低^[25]。

给予认知功能下降小鼠口服由辛奇衍生(kimchi-derived)乳酸菌发酵的富含 GABA 功能性食物可显著改善实验动物的长期记忆能力^[26]。此外,富含 GABA 的发酵海带可有效提高血清脑源性神经营养因子水平,降低中年女性患痴呆和阿尔茨海默病的风险^[27],并对老年人痴呆相关的认知障碍具有保护作用^[28]。动物实验证实,摄入富含 GABA 的发酵海带可改善东莨菪碱和乙醇诱导的痴呆模型小鼠的认知障碍和神经可塑性^[29](表 1)。

表 1 外源性 GABA 与抗焦虑、失眠等方面的 RCT 汇总

作者/年份	国家/研究设计类型	受试群体	样本量	研究期限	摄入量	结果/结论
Okada 等 ^[30] 2000 年	日本/前瞻性研究	失眠或抑郁症状患者绝经期女性	20	干预后 60 min 测量指标	26.4 mg/d	65% 的患者失眠或抑郁症状改善;75% 女性绝经期综合征改善
Abdou 等 ^[31] 2006 年	日本/单盲交叉自身对照	健康成人	13	单次摄入干预后 60 min 测量指标	100 mg; 200 mg	脑电图 α -波明显增高, β -波下降,表明 GABA 具有放松情绪和减少焦虑的效用
Nakamura 等 ^[32] 2009 年	日本/双盲交叉 RCT	健康成年男性	12	单次摄入干预后 30 min 测量指标	28 mg	计算任务后实验组心率变化恢复较对照组快;2 组间唾液嗜铬素 A 水平无显著变化。
Yoto 等 ^[33] 2012 年	日本/单盲交叉 RCT	脑力劳动后心理应激状态的成人	63	2 d	100 mg/d	脑力劳动后导致的脑电图 α -波和 β -波下降量减少,提示减轻了脑力压力 与对照组比,GABA 组第 4 周时的安静和担忧评分得到改善,8 周时出现皮质醇减少和脂联素增加的趋势;促肾上腺皮质激素差别不明显;第 4、10 周时,GABA 组比对照组的觉醒感有改善趋势;视觉模拟量表的嗜睡评分差别不明显
Yoshida 等 ^[34] 2015 年	日本/双盲平行 RCT	健康成人 (45~60 岁, 19 男,20 女)	39	8 周 0 周(补充前)和 4、8、10 周时测量指标	16.8 mg/d	GABA 组比对照组睡眠潜伏期减少;比补充前的失眠严重程度指数下降,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)的总分、睡眠质量和总睡眠时间的评分降低,但比对照组无差异。其他指标如 PSQI-睡眠潜伏期和 PSQI-睡眠效率、入睡后醒来次数和时间、快速眼动(%)、觉醒指数、呼吸暂停低通气指数、呼吸窘迫指数等变化不显著
Byun 等 ^[21] 2018 年	韩国/双盲平行 RCT	睡眠质量差者 (成人,30~64 岁, 10 男,30 女)	40	4 周	300 mg/d	GABA 可能有助于提高注意力,并提高连续视物的识别能力和排序能力
Leonte 等 ^[35] 2018 年	荷兰/双盲 RCT	健康成人 (大学生)	24	单次摄入干预后 30 min 测量指标	800 mg	

4.2 血压调节作用

补充外源性GABA的舒张血管和降血压的作用已经在一些动物实验和临床研究中得到验证,其机制可能与GABA的外周神经节阻断作用等有关^[36-37]。GABA还可能作用于脊髓的血管运动中枢,促进血管扩张,降低血压^[3,38-39]。Shimada等^[38]的双盲RCT显示,相比于对照组,连续12周每日服用

富含GABA的小球藻(20 mg GABA,分2次/d)可使临界高血压和正常血压高值的受试者的舒张压、收缩压显著降低。Nishimura等^[40]的双盲RCT临床研究显示,给与轻度高血压患者每日食用富含GABA的糯米150 g(11.2 mg GABA/100 g),受试者的晨起血压在研究的第1、6、8周显著降低。其余一些代表性研究资料如表2所示。

表2 外源性GABA与调节血压方面的RCT汇总

作者/年份	国家/研究设计类型	受试群体	样本量	研究期限/周	摄入量/(mg·d ⁻¹)	结果/结论
Kajimoto等 ^[41] 2003年	日本/前瞻性研究	轻度或中度高血压患者	86	12	12.3	实验组血压比对照组下降约5%
Kajimoto等 ^[42] 2003年	日本/前瞻性研究	血压正常高值人群	108	4	12.3	实验组血压比对照组下降约7%
Inoue等 ^[43] 2003年	日本/单盲RCT	轻度高血压患者	39	12	10~12	实验组收缩压显著下降
Kajimoto等 ^[44] 2004年	日本/前瞻性研究	高血压患者	88	8	80	实验组血压较对照组显著下降
Yamakoshi等 ^[45] 2006年	日本/双盲RCT	血压正常高值或轻度高血压患者	177	12	120	相比对照组,实验组收缩压平均下降4.6 mm Hg($p<0.05$),舒张压没有变化
Shimada等 ^[38] 2009年	日本/双盲RCT	血压正常高值或轻度高血压患者	80	12	40	与对照组相比,实验组收缩压显著下降,舒张压有降低趋势
Okita等 ^[39] 2009年	日本/双盲交叉RCT	健康年轻男性	7	一次性口服	31.8	实验组收缩压和舒张压与对照组相比无显著差异
Nishimura等 ^[40] 2015年	日本/双盲RCT	轻度高血压成年患者	39	8	16.8	食用富含GABA大米组与安慰剂大米组相比,清晨血压有所改善

研究还发现,GABA受体激活后会参与血压及心率的控制。通过改善中枢或外周GABA能神经系统,有可能使GABA与GABA受体激动剂作为药物或活性物质参与一些心血管疾病的防治,如高血压等^[2-3]。

4.3 血糖调节作用

关于连续摄入GABA或富含GABA的天然食品对血糖影响的临床RCT研究很有限。发芽糙米中富含GABA,Ito等^[46]的临床RCT显示,连续7周每日食用185 g的发芽糙米可使健康受试者的餐后血糖值较对照组显著下降,且不影响胰岛素分泌。Hsu等^[47]的临床研究发现,连续14周每日3次食用180 g的糙米饭可降低糖耐量受损及2型糖尿病患者

者的血糖及血浆胆固醇。然而,Li等^[48]的临床RCT显示,连续1周每日1次或分3次外源性摄入2 g的GABA虽然可显著增加受试者的循环胰岛素水平,但并不影响健康受试者的胰岛素/胰高血糖素比率,以及血糖水平。

5 外源性GABA的安全性研究

GABA急性毒性实验显示,昆明小鼠经口半数致死量(LD₅₀)为12~15.55 g/kg,属于实际无毒物质;采用剂量递增法测得GABA对昆明小鼠的蓄积毒性,蓄积系数 $K>5$,呈无蓄积毒性作用^[49]。大鼠经口LD₅₀>1000 mg/kg。90 d亚慢性毒性实验连

续每天经口给予大鼠 0.5、1.25 和 2.5 g/kg GABA, 未观察到有毒理学意义的毒性反应, 耐受性良好^[50]。根据美国环境保护署 (U.S. Environmental Protection Agency, EPA) 一项审查报告, 长期每天给予大鼠、狗大剂量 GABA (1 g/kg), 呈良好耐受状况, 未产生毒性反应^[3]。

短期大剂量人体研究提示口服 GABA 的安全性良好, 几乎没有副作用。连续 5 d 口服 GABA 5 g/d 或 10 g/d, 观察到的唯一副作用是喉咙有轻微的灼烧感, 服后几分钟后消失^[51]。类似地, Cavagnini 等^[52]的人体研究也显示, 连续 4 d 每天口服 18 g GABA 纯品, 没有在研究对象中观察到任何副作用。Li 等^[48]的研究中给与受试者连续 7 d 每天口服 6 g GABA (每天 3 次, 每次 2 g), 也没有观察到严重的不良反应。长期大剂量人体研究提示口服 GABA 的安全性良好。人体研究发现, 连续 12 个月长期口服 GABA (1 g/d), 受试者中未见任何与 GABA 相关的不良反应^[3]。

有研究综合分析口服 GABA 剂量范围为 0.25~18000 mg/d、持续 4~12 周或单次口服、针对高血压、缓解压力或改善睡眠的现阶段可检索到的人体功效研究报告, 均没有看到任何相关的严重不良反应^[3]。不过, 有些报告称受试者血压的短暂轻度下降 (<10%) 与口服 GABA 有关, 停药几天后血压就可恢复到基线值^[3]。

GABA 于 2008 年通过美国食品药品监督管理局 (FDA) 的公认安全 (generally recognized as safe, GRAS) 认证, 即认为 GABA 是安全的, 可代谢为无毒物质, 并容易从体内排出。EPA 确定 GABA 属于无害级食品, 按规范生产和使用 GABA 时, 所有添加 GABA 的食品免于耐受性检查^[3]。FAO/WHO 食品添加剂联合专家委员会 (JECFA) 认为, 食源性 GABA 对身体组织中 GABA 水平的影响微不足道, 属于无需关注安全的物质^[53]。

不过, 近期有研究显示, 怀孕小鼠在着床前经口摄入高剂量 (12.5 mg/g) GABA, 怀孕第 5 天胚胎着床数量减少。而且, 在这些未着床的胚胎中, 大多数表现出形态退化和发育迟缓, 只有少数发育成囊胚但无法植入子宫。此外, 母体子宫内膜容受性受到损害。研究观察到 GABA 通过其 B 型受体发

挥其抑制作用。研究结果提示, 在怀孕早期摄入高剂量的 GABA, 有可能干扰胚胎发育和着床^[54]。需要指出的是, 该研究所采用的 GABA 剂量已经达到小鼠经口 LD50 范围 (12~15.55 g/kg) 的下限^[49]。另有研究显示, GABA 可通过 GABA_A 和 GABA_B 受体对植入前的胚胎产生负面影响^[55]。

可耐受最高摄入量 (tolerable upper intake level, UL) 是指某营养素或膳食成分平均每日可以摄入的最高量, 高于此值, 个体有可能发生中毒或健康损害。鉴于 GABA 的安全性, 还未见任何国际组织、国家、机构或个人提出 GABA 的 UL, 也未见用于系统评估 GABA 安全性和耐受性的专门研究^[3]。

6 膳食摄入和食物来源

由于 GABA 普遍存在于各类食物中, 尤其是发酵食品中, 人们每天可经膳食获得一定量的 GABA, 因此, 可通过膳食调查评价居民的 GABA 摄入水平。根据日本健康与营养调查 2005 年的数据, 日本国民平均每天从天然食物中摄取的 GABA 约为 80.20 mg。美国卫生统计中心 2003—2004 年度进行的国家健康和营养调查 (NHANES) 数据显示, 美国人均 GABA 摄入水平为 47.03 mg/d。其中约有 37.2% 的美国居民经常摄入富含 GABA 的食物, 其平均摄入水平达到 126.30 mg/d^[19]。

GABA 广泛存在于各种天然食物中, 含量较高的有南瓜籽^[56]、荔枝、龙眼、绿茶、桑椹、番茄、甜瓜、马铃薯、坚果、米糠、全谷物、动物肝脏等^[57] (表 3^[1, 2, 56, 58-60])。GABA 在发酵食品中含量较高, 如泡菜^[61]、发酵 (豆) 乳制品^[62] 等, 中餐、韩日料理中含有较多的发酵食品, 其国民日常 GABA 摄入水平较高。发芽可以引起食物 GABA 含量提高, 有研究显示, 经发芽和超声波处理的南瓜籽, 其 GABA 提取率可达 (2679±10) mg/100 g, 实际含量更高^[63]。

此外, 某些肠道细菌可利用人体肠道中的谷氨酸产生 GABA, 并吸收入血, 改变体内 GABA 水平^[64]。由此可见, 最终从肠道吸收入体的 GABA 实际包括膳食中的 GABA 和肠道菌群产生的 GABA 2 部分。

表3 一些食物中GABA的含量(mg/100 g可食部)

食物	含量/(mg·100 g ⁻¹ 可食部)	食物	含量/(mg·100 g ⁻¹ 可食部)	食物	含量/(mg·100 g ⁻¹ 可食部)
南瓜籽	371~1553	红枣	15.03~33.34	西兰花	3.1
荔枝(新鲜)	170~350	金针菇(干)	22.97	大豆	2.58
牛肝菌(干)加葱	353.2	牛肝菌(干)	20.21	香蕉	2.3
黑牛肝菌(干)	260	裸大麦子粒	15.28	大杯蕈(干)	2.27
草莓(新鲜)	156~364	芦笋	15	玉米	2.05
小豆	201.2	葡萄(新鲜)	14.6	大麦	1.96
龙眼(干)	199.8	长根菇(干)	14.3	栗子	1.94
龙眼(脆肉)	180.42	双孢蘑菇(干)	12.54	枇杷	1.8
红芥菜叶	178	斑玉蕈(干,棕色)	11.41	香菇(干)	1.54
龙眼(上迳焦核)	177.21	猕猴桃	7.7~14.1	甜土豆	1.41
龙眼(四川7310)	164.96	中国大麦子粒	9.99	山药	1.33
小麦胚芽	163	多棱大麦子粒	9.4	糙米	1.27
绿茶	100~200	二棱大麦子粒	8.6	羽衣甘蓝	1.26
桑椹	86~186	皮大麦子粒	8.56	朝鲜蓟	1.1
西红柿	35~201	蓝莓	7.9~8.9	燕麦片	1.01
大麦麸	94.8	麦麸片	6.6~9.9	滑子菇	0.82
红毛丹(新鲜)	71.9	美国大麦子粒	8.17	桃	0.8
秀珍菇(干)	71.3	糙米胚芽	7.4	西兰花	0.79
泡菜	27.5~74.5	牛奶	6.9~7.0	蜂蜜	0.417~0.977
小米	42.9	卷心菜	3.2~7.1	薏米	0.57
甜瓜	10.3~72.2	阿魏菇(干)	4.67	番荔枝	0.5
马铃薯	16~61	菠菜	4.27	石莼(青海菜)	0.38
菠菜	30~40	糙米芽	4.01	苹果	0.3~0.4
茄子	23~38	发芽谷物	3.09~4.12	橘子	0.344
青稞子粒	29.51	大麦芽	3.36	覆盆子	0.101~0.194
萝卜	28	夏南瓜	2.6~4.0	洋葱	0.12
麦芽粉片	25.8	豆芽	3.11	胡萝卜	0.014

7 应用和市场状况

美国、日本、欧洲等国家或地区已将GABA作为膳食补充剂广泛应用于保健品和功能食品中。中国卫生部2009年12号公告中将GABA列为新资源食品。这些国家和地区允许在食品中添加GABA,并可以膳食补充剂形式出售产品。一些国家允许GABA在食品中添加的规定汇总于表4^[65-67]。日本厚生劳动省、FDA、中国卫生部、欧洲食品安全局(EFSA)认可用L-谷氨酸钠为原料经乳酸菌发酵生产的GABA为天然食品添加剂或新资源食品。截至2021年4月14日,美国膳食补充剂标签数据库(DSLD)显示,有644种产品含有GABA^[3]。

8 现阶段外源性GABA相关研究的缺陷

严格意义上来说,绝大多数口服GABA功效实验存在设计缺陷,加上GABA保健食品市场的不温不火,学术界和大众健康界一直对外源性GABA的保健功效作用存疑,主要有以下原因。

1) 人体每天都要从日常膳食中摄取一定量的GABA,而迄今为止,没有检索到任何探讨补充GABA功效作用的人体实验对受试者膳食GABA摄入背景进行了调查和有效控制,并且大多数人体口服补充的GABA的研究剂量(尤其是早期研究)远低于居民平均每天从天然食物中摄取的GABA本底

表4 允许GABA在食品中添加的批准情况

批准机构	批准年份	可添加食品范围	添加上限	不得添加食品	特别说明
日本厚生劳动省	2001年	批准 GABA 为食品级原料,可添加食品种类涉及粮食、茶叶、乳制品、饮料、巧克力和补充剂等	—	—	允许含 GABA 的食品具有降血压和健脑等健康声称,日本在 GABA 相关食品的研发及市场应用上,最为深入和广泛
美国食品药品监督管理局	2008年	饮料、咖啡、茶和口香糖等	每份食品 100 mg	婴儿食品、肉制品或含肉产品	对 GABA 无明确健康声称。根据毒理学实验结果将 GABA 列为食品级安全物质,认为在食品中添加 GABA 是安全的,允许在食品饮料中添加(1%~4%)
中国卫生部	2009年	饮料、可可制品、巧克力及其饮料、糖果、焙烤食品和膨化食品	500 mg/d	婴幼儿食品	对 GABA 无明确健康声称。将 GABA 列为新资源食品(注意:是“食品”,而非“保健食品”)
欧洲食品安全局	2010年9月	批准 GABA 为新资源食品	550 mg/d	—	对 GABA 无明确健康声称。认为其主要功能作用尚需严格的人群试验结果加以佐证

剂量。这构成了致命的实验设计缺陷,导致每个受试者实际摄入的 GABA 总量不清,实验结果及量效关系解释不清。

2) 外源性或食源性 GABA 保健功能的研究起点和推论建立在内源性 GABA 为抑制性神经递质的基础之上。内源性 GABA 抑制性神经递质以 3 种类型 GABA 受体为作用媒介,但外源性 GABA 的作用机制迄今为止依然没有明确的结论。由于学术界一致认为血脑屏障可有效阻隔外源性 GABA 进入大脑,且 GABA 为机体最重要的抑制性神经递质,业界并未一致认可外源性 GABA 也可利用大脑神经系统中的 GABA 受体发挥作用。

3) 在外源性 GABA 自然界广泛存在、可随时随食物口服入体的情况下,生物机体还能够利用 GABA 作为大脑主要的抑制性神经递质,显然进化并建立了强有力的 GABA 管控手段,包括吸收限制、血脑屏障阻挡、清除加速等机制,不可能让如此重要的神经递质的水平随便受饮食的影响。因此,外源性 GABA 不能发挥与内源性 GABA 相同的功能作用才是理所当然的客观存在。

4) 有研究人员怀疑一些补充 GABA 人体试验

的阳性结果以及市售 GABA 保健食品的主观改善效果属于安慰剂效应,对补充 GABA 作用的真实性持怀疑态度。虽然有一些试验证据支持 GABA 食品补充剂具有镇静、降血压等作用,但这些证据的大部分由潜在利益相关研究人员所提供^[3]。

5) 也正是由于 GABA 的保健功能一直未获得学术界的普遍支持和认可,再加上保健品市场的反应平平,导致中国、欧盟、美国等的相关管理机构对补充 GABA 的保健功能宣称一直持模糊立场。但考虑到食源性 GABA 的安全无害性以及潜在的市场前景,故允许其作为膳食补充剂或新资源食品而存在。

6) 目前尚未见到任何国际组织、国家、机构或个人提出 GABA 的特定建议值(specific proposed level, SPL)及相关的专门研究报告。SPL 是指某一食物成分的摄入量达到某一水平时,可以发挥其特有的改善人体某生理功能、预防非传染性慢性病、保护人体健康的作用。如果某食物成分没有明确肯定的健康功能,则无需为其设立 SPL, GABA 似乎也是如此。

在以下 4 个研究方向,应更加缜密周全地设计

实验,并完善某些基础性研究工作:(1)食物中GABA含量的研究,包括各种运输、储存、烹调等情况下食物中GABA含量变化的研究,以及动植物食物受胁迫或应激环境下GABA含量变化的机制和代谢的转归;(2)不同人群膳食中GABA平均摄入量的调查研究;(3)设计严谨的人体或动物补充GABA的健康功能实验,包括对受试对象采取膳食GABA本底摄入水平的控制、调查和量效关系研究;(4)外源性GABA补充与脑外GABA各型受体关系的研究。

9 结论

现有的高质量RCT研究显示,外源性摄入GABA可对患者和健康受试者发挥一定程度的抗焦虑、改善睡眠障碍等神经调节及降血压、调节血糖的作用,但不同来源GABA的剂量范围不同,天然食物来源的GABA的功能剂量范围低于生物合成GABA。

然而,现阶段的研究证据还不足够清晰、充分。现有的RCT均存在不同程度上的系统性设计缺陷,使量效关系和研究结果无法一致。未来仍需要设计严谨的高质量RCT研究来明确补充外源性GABA的临床作用。

参考文献(References)

- [1] Zhou H L, Chen H Y, Bao D P, et al. Recent advances of γ -aminobutyric acid: Physiological and immunity function, enrichment, and metabolic pathway[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2022, 9: 1076223.
- [2] Ngo D H, Vo T S. An updated review on pharmaceutical properties of gamma-aminobutyric acid[J]. *Molecules*, 2019, 24(15): 2678.
- [3] Oketch-Rabah H A, Madden E F, Roe A L, et al. United states pharmacopeia (USP) safety review of gamma-aminobutyric acid (GABA)[J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2742.
- [4] Sahab N R M, Subroto E, Balia R L, et al. γ -Aminobutyric acid found in fermented foods and beverages: Current trends[J]. *Heliyon*, 2020, 6(11): e05526.
- [5] Núcher A, Polache A, Moll-Navarro M J, et al. Intestinal absorption pathway of gamma-aminobutyric acid in rat small intestine[J]. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 1994, 15(5): 359-371.
- [6] Thwaites D T, Stevens B C. H^+ -zwitterionic amino acid symport at the brush-border membrane of human intestinal epithelial (CACO-2) cells[J]. *Experimental Physiology*, 1999, 84(2): 275-284.
- [7] Levy L M, Degnan A J. GABA-based evaluation of neurologic conditions: MR spectroscopy. *AJNR American journal of neuroradiology*[J]. 2013, 34(2): 259-265.
- [8] Shiah I S, Yatham L N, Gau Y C, et al. Effect of lamotrigine on plasma GABA levels in healthy humans[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2003, 27(3): 419-423.
- [9] Matsubara F, Ueno H, Tadano K, et al. Effects of GABA supplementation on blood pressure and safety in adults with mild hypertension[J]. *Japanese Pharmacology and Therapeutics*, 2002, 30(11): 963-972.
- [10] Conti F, Minelli A, Melone M. GABA transporters in the mammalian cerebral cortex: Localization, development and pathological implications[J]. *Brain Research Brain Research Reviews*, 2004, 45(3): 196-212.
- [11] Tillakaratne N J, Medina-Kauwe L, Gibson K M. Gamma-Aminobutyric acid (GABA) metabolism in mammalian neural and nonneural tissues[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A, Physiology*, 1995, 112(2): 247-263.
- [12] Stanton H C. Mode of action of gamma aminobutyric acid on the cardiovascular system[J]. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1963, 143: 195-204.
- [13] Boonstra E, de Kleijn R, Colzato L S, et al. Neurotransmitters as food supplements: The effects of GABA on brain and behavior[J]. *Frontiers in Psychology*, 2015, 6: 1520.
- [14] Todd N, Zhang Y Z, Power C, et al. Modulation of brain function by targeted delivery of GABA through the disrupted blood-brain barrier[J]. *NeuroImage*, 2019, 189: 267-275.
- [15] Kuriyama K, Sze P Y. Blood-brain barrier to H^3 - γ -aminobutyric acid in normal and amino oxyacetic acid-treated animals[J]. *Neuropharmacology*, 1971, 10(1): 103-108.
- [16] Ghit A, Assal D, Al-Shami A S, et al. GABA(A) receptors: Structure, function, pharmacology, and related disorders[J]. *Journal, Genetic Engineering & Biotechnology*, 2021, 19(1): 123.

- [17] 丁一, 艾华. γ -氨基丁酸与人体健康的关系[J]. 中国临床保健杂志, 2012, 15(1): 100-103.
- [18] Shaye H, Stauch B, Gati C, et al. Molecular mechanisms of metabotropic GABA(B) receptor function[J]. Science Advances, 2021, 7(22): eabg3362.
- [19] 杨月欣, 葛可佑. 中国营养科学全书[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2019, 292-296.
- [20] Shin Y Y, Byun J I, Chung S E, et al. Effect of low and high-dose GABA from unpolished rice-germ on timing and quality of sleep: A randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. Journal of Sleep Medicine, 2016, 13(2): 60-66.
- [21] Byun J I, Shin Y Y, Chung S E, et al. Safety and efficacy of gamma-aminobutyric acid from fermented rice germ in patients with insomnia symptoms: A randomized, double-blind trial[J]. Journal of Clinical Neurology, 2018, 14(3): 291-295.
- [22] Hepsomali P, Groeger J A, Nishihira J, et al. Effects of oral gamma-aminobutyric acid (GABA) administration on stress and sleep in humans: A systematic review[J]. Frontiers in Neuroscience, 2020, 14: 923.
- [23] Hone-Blanchet A, Bohsali A, Krishnamurthy L C, et al. Frontal metabolites and Alzheimer's disease biomarkers in healthy older women and women diagnosed with mild cognitive impairment[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2022, 87(3): 1131-1141.
- [24] Murari G, Liang D R S, Ali A, et al. Prefrontal GABA levels correlate with memory in older adults at high risk for Alzheimer's disease[J]. Cerebral Cortex Communications, 2020, 1(1): tgaa022.
- [25] Carello-Collar G, Bellaver B, Ferreira P C L, et al. The GABAergic system in Alzheimer's disease: A systematic review with meta-analysis[J]. Molecular Psychiatry, 2023, 28(12): 5025-5036.
- [26] Seo Y C, Choi W Y, Kim J S, et al. Enhancement of the cognitive effects of γ -Aminobutyric acid from monosodium glutamate fermentation by *Lactobacillus sakei*B2-16 [J]. Food Biotechnology, 2012, 26(1): 29-44.
- [27] Choi W C, Reid S N S, Ryu J K, et al. Effects of γ -aminobutyric acid-enriched fermented sea tangle (*Laminaria japonica*) on brain derived neurotrophic factor-related muscle growth and lipolysis in middle aged women[J]. Algae, 2016, 31(2): 175-187.
- [28] Reid S N S, Ryu J K, Kim Y, et al. The effects of fermented *Laminaria japonica* on short-term working memory and physical fitness in the elderly[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2018, 2018: 8109621.
- [29] Reid S N S, Ryu J K, Kim Y, et al. GABA-enriched fermented *Laminaria japonica* improves cognitive impairment and neuroplasticity in scopolamine- and ethanol-induced dementia model mice[J]. Nutrition Research and Practice, 2018, 12(3): 199-207.
- [30] Okada T, Sugishita T, Murakami T, et al. Effect of the defatted rice germ enriched with GABA for sleeplessness, depression, autonomic disorder by oral administration[J]. Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi, 2000, 47(8): 596-603.
- [31] Abdou A M, Higashiguchi S, Horie K, et al. Relaxation and immunity enhancement effects of gamma-aminobutyric acid (GABA) administration in humans[J]. BioFactors, 2006, 26(3): 201-208.
- [32] Nakamura H, Takishima T, Kometani T, et al. Psychological stress-reducing effect of chocolate enriched with gamma-aminobutyric acid (GABA) in humans: Assessment of stress using heart rate variability and salivary chromogranin A[J]. International Journal of Food Sciences and Nutrition, 2009, 60(Suppl 5): 106-113.
- [33] Yoto A, Murao S, Motoki M, et al. Oral intake of γ -aminobutyric acid affects mood and activities of central nervous system during stressed condition induced by mental tasks[J]. Amino Acids, 2012, 43(3): 1331-1337.
- [34] Yoshida S I, Haramoto M, Fukuda T, et al. Optimization of a γ -aminobutyric acid (GABA) enrichment process for Hokkaido white rice and the effects of GABA-enriched white rice on stress relief in humans[J]. Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi, 2015, 62(2): 95-103.
- [35] Leonte A, Colzato L S, Steenbergen L, et al. Supplementation of gamma-aminobutyric acid (GABA) affects temporal, but not spatial visual attention[J]. Brain and Cognition, 2018, 120: 8-16.
- [36] Dupont A G, Brouwers S. Brain angiotensin peptides regulate sympathetic tone and blood pressure[J]. Journal of Hypertension, 2010, 28(8): 1599-1610.
- [37] Usinger L, Ibsen H, Jensen L T. Does fermented milk possess antihypertensive effect in humans?[J]. Journal of Hypertension, 2009, 27(6): 1115-1120.
- [38] Shimada M, Hasegawa T, Nishimura C, et al. Anti-hypertensive effect of γ -aminobutyric acid (GABA)-rich *Chlorella* on high-normal blood pressure and borderline hypertension in placebo-controlled double blind study [J]. Clinical and Experimental Hypertension, 2009, 31

- (4): 342–354.
- [39] Okita Y, Nakamura H, Kouda K, et al. Effects of vegetable containing gamma-aminobutyric acid on the cardiac autonomic nervous system in healthy young people[J]. *Journal of Physiological Anthropology*, 2009, 28(3): 101–107.
- [40] Nishimura M, Yoshida S I, Haramoto M, et al. Effects of white rice containing enriched gamma-aminobutyric acid on blood pressure[J]. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 2016, 6(1): 66–71.
- [41] Kajimoto O, Hirata H, Nishimura A. Hypotensive action of novel fermented milk containing γ -aminobutyric acid (GABA) in subjects with mild or moderate hypertension [J]. *Journal of Food and Nutrition Research*, 2003, 6(2): 51–64.
- [42] Kajimoto O, Hirata H, Nakagawa S, et al. Hypotensive effect of fermented milk Containing. γ -aminobutyric acid (GABA) in subjects with high normal blood pressure [J]. *Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi*, 2004, 51(2): 79–86.
- [43] Inoue K, Shirai T, Ochiai H, et al. Blood-pressure-lowering effect of a novel fermented milk containing gamma-aminobutyric acid (GABA) in mild hypertensives[J]. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2003, 57(3): 490–495.
- [44] Kajimoto O, Ueno H, Nagata Y, et al. Hypotensive effects of tablet containing γ -amino butyric acid (GABA) on high normal blood pressure and mild hypertensive subjects[J]. *Japanese Pharmacology and Therapeutics*, 2004, 32(12): 929–944.
- [45] Yamakoshi J, Shimojo R, Nakagawa S, et al. Hypotensive effects and safety of less-sodium soy sauce containing γ -aminobutyric acid (GABA) on high-normal blood pressure and mild hypertensive subjects[J]. *Japanese Pharmacology and Therapeutics*, 2006, 34(6): 691–709.
- [46] Ito Y, Mizukuchi A, Kise M, et al. Postprandial blood glucose and insulin responses to pre-germinated brown rice in healthy subjects[J]. *The Journal of Medical Investigation*, 2005, 52(3/4): 159–164.
- [47] Hsu T F, Kise M, Wang M F, et al. Effects of pre-germinated brown rice on blood glucose and lipid levels in free-living patients with impaired fasting glucose or type 2 diabetes[J]. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 2008, 54(2): 163–168.
- [48] Li J F, Zhang Z Y, Liu X X, et al. Study of GABA in healthy volunteers: Pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2015, 6: 260.
- [49] 杨海峰, 葛竹兴, 郁杰. γ -氨基丁酸的急性毒性和蓄积毒性的研究[J]. *安徽农业科学*, 2008, 36(13): 5464, 5491.
- [50] Takeshima K, Yamatsu A, Yamashita Y, et al. Subchronic toxicity evaluation of γ -aminobutyric acid (GABA) in rats[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2014, 68: 128–134.
- [51] Cavagnini F, Benetti G, Invitti C, et al. Effect of γ -aminobutyric acid on growth hormone and prolactin secretion in man: Influence of pimozide and domperidone[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1980, 51(4): 789–792.
- [52] Cavagnini F, Invitti C, Pinto M, et al. Effect of acute and repeated administration of gamma aminobutyric acid (GABA) on growth hormone and prolactin secretion in man[J]. *Acta Endocrinologica*, 1980, 93(2): 149–154.
- [53] JECFA. Evaluation of certain food additives and the contaminants. Sixth-first Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives[R]. WHO Food Additives Series No.52, Geneva: World Health Organization, 2004, 505–623.
- [54] Tian N, Liang H, Luo W P, et al. GABA consumption during early pregnancy impairs endometrial receptivity and embryo development in mice[J]. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2020, 34(5): e22473.
- [55] Kovaříková V, Špírková A, Šefčíková Z, et al. Gamma-aminobutyric acid (GABA) can affect physiological processes in preimplantation embryos *via* GABA(A) and GABA(B) receptors[J]. *Reproductive Medicine and Biology*, 2023, 22(1): e12528.
- [56] Qi H J, Yang Y, Wang L B, et al. Determination of bioactive ingredients in five pumpkin seeds cultivars[J]. *Advanced Materials Research*, 2012, 554/555/556: 985–989.
- [57] de Bie T H, Balvers M G J, de Vos R C H, et al. The influence of a tomato food matrix on the bioavailability and plasma kinetics of oral gamma-aminobutyric acid (GABA) and its precursor glutamate in healthy men[J]. *Food & Function*, 2022, 13(16): 8399–8410.
- [58] 赵大伟, 普晓英, 曾亚文, 等. 大麦子粒 γ -氨基丁酸含量的测定分析[J]. *麦类作物学报*, 2009, 29(1): 69–72.
- [59] Oh S H, Moon Y J, Oh C H. γ -aminobutyric acid (GABA) content of selected uncooked foods[J]. *Preventive Nutrition and Food Science*, 2003, 8(1): 75–78.
- [60] Gramazio P, Takayama M, Ezura H. Challenges and pros-

- pects of new plant breeding techniques for GABA improvement in crops: Tomato as an example[J]. *Frontiers in Plant Science*, 2020, 11: 577980.
- [61] Cai H Y, Li X, Li D J, et al. Optimization of gamma-aminobutyric acid production by *Lactiplantibacillus plantarum* FRT7 from Chinese Paocai[J]. *Foods*, 2023, 12(16): 3034.
- [62] Zhang Y, Zhu M J, Lu W J, et al. Optimizing *Levilactobacillus brevis* NPS-QW 145 fermentation for gamma-aminobutyric acid (GABA) production in soybean sprout yogurt-like product[J]. *Foods*, 2023, 12(5): 977.
- [63] Liang L, Chen L, Liu G M, et al. Optimization of germination and ultrasonic-assisted extraction for the enhancement of γ -aminobutyric acid in pumpkin seed[J]. *Food Science & Nutrition*, 2022, 10(6): 2101-2110.
- [64] Monteagudo-Mera A, Fanti V, Rodriguez-Sobstel C, et al. Gamma aminobutyric acid production by commercially available probiotic strains[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2023, 134(2): lxac066.
- [65] 艾学东. γ -氨基丁酸的生理活性及其在饮料中的应用现状[J]. *饮料工业*, 2017, 20(5): 67-69.
- [66] 马燕, 段双梅, 赵明. 富含 γ -氨基丁酸食品的研究进展[J]. *氨基酸和生物资源*, 2016, 38(3): 1-6.
- [67] 梁恒宇, 邓立康, 林海龙, 等. 新资源食品: γ -氨基丁酸(GABA)的研究进展[J]. *食品研究与开发*, 2013, 34(15): 119-123.

Health promotion of γ -aminobutyric acid supplements in chronic disease population

DING Yi^{1,2}, WANG Jianing¹, DING Haitao^{3*}, AI Hua^{1*}

1. Institute of Sports Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

2. Rehabilitation Hospital Affiliated to National Rehabilitation Aids Research Center, Beijing 100176, China

3. Clinical Laboratory Medicine Center, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, China

Abstract γ -aminobutyric acid (γ -amino butyric acid, GABA) is a new food supplement in China. According to current studies, foodborne GABA is believed to be able to promote health and resist various chronic diseases. In this paper, the metabolism, effects and mechanisms of food-borne and endogenous GABA in mammalian organism, and safety and content of GABA in foods were reviewed. The design and main results of human trials of exogenous GABA supplementation were summarized. Existing randomized controlled trials (RCT) show that GABA intake plays a role in neuroregulation, such as anti-anxiety and improvement of sleep disorders, and lowering blood pressure and regulating blood sugar in both patients and healthy subjects. However, the dose ranges of GABA from different sources are different, and the functional dose range of GABA from natural food supplement is lower than that of biosynthetic GABA. Due to certain design defects of the previous RCTs, quality RCT studies are needed in the future to further clarify the clinical effect of exogenous GABA.

Keywords γ -aminobutyric acid; clinical randomized controlled trials; anti-anxiety; sleep disorders; lowering blood pressure; trail design ●



(责任编辑 傅雪)