

γ -氨基丁酸的生物活性研究进展

刘鸷驹¹, 张东星², 晏仁义², 王磊², 苏子孟², 王鑫², 於洪建^{2*}

1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 301617

2. 天津益倍生物科技集团有限公司, 天津 300457

摘要: γ -氨基丁酸是一种非蛋白质氨基酸, 广泛分布于微生物和动植物中, 具有多种生物活性。 γ -氨基丁酸具有抗糖尿病、抗高血压、保护肝肾、促进睡眠等活性。对 γ -氨基丁酸的生物活性进行了总结, 以期后续 γ -氨基丁酸的深入研究提供科学的依据。

关键词: γ -氨基丁酸; 生物活性; 抗糖尿病; 抗高血压; 保护肝肾; 促进睡眠

中图分类号: R966 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)09-2167-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.046

Research progress on biological activities of γ -aminobutyric acid

LIU Zhi-ju¹, ZHANG Dong-xing², YAN Ren-yi², WANG Lei², SU Zi-meng², WANG Xing², YU Hong-jian²

1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Ubasio Biotechnology Group Co., Ltd., Tianjin 300457, China

Abstract: Gamma-aminobutyric acid (GABA) is a non-protein amino acid found in a wide range of microorganisms, animals, and plants, and has a variety of biological activities. GABA has anti-diabetic, anti-hypertensive, liver and kidney protection, and sleep-promoting activities. This article summarizes the biological activities of GABA, in order to provide a scientific basis for the subsequent in-depth research of GABA.

Key words: gamma-aminobutyric acid; bioactivity; anti-diabetic; anti-hypertensive; liver and kidney protection; sleep-promoting activity

γ -氨基丁酸是一种非蛋白质氨基酸, 为白色结晶或结晶性粉末, 具有潮解性, 易溶于水, 微溶于热乙醇, 不溶于其他有机溶剂。 γ -氨基丁酸广泛分布于微生物和动植物中, 在植物体内主要分布在种子、根茎和组织液中, 在动物体内主要存在于神经组织中。早在 2009 年, 我国就已将 γ -氨基丁酸列入新食品原料行列, 规定其可作为食品添加剂用于各种食品的生产^[1]。 γ -氨基丁酸具有多种生物活性, 故近年来市场需求不断增加, 而天然来源的 γ -氨基丁酸的量有限, 无法满足市场需求。目前, 生产 γ -氨基丁酸的最常见方法之一是微生物发酵, 如酵母、真菌、细菌等^[2]。其中乳酸菌具有较高的安全性而被广泛用于生产富集 γ -氨基丁酸, 从发酵食品中分离出大量能产生 γ -氨基丁酸的乳酸杆菌, 并用于生产富含 γ -氨基丁酸的天然健康产品^[3-5]。近年来

有很多学者对 γ -氨基丁酸的生物活性做了大量研究, 表明 γ -氨基丁酸具有抗糖尿病、抗高血压、保护肝肾、促进睡眠等活性, 因此本文对 γ -氨基丁酸的生物活性进行了总结, 以期后续 γ -氨基丁酸的深入研究提供科学的依据。

1 抗糖尿病

糖尿病是一种自身免疫、代谢和遗传疾病, 以血糖高为主要特征, 主要分为 1 型糖尿病、2 型糖尿病, 其中 1 型糖尿病通常是由自身免疫性炎症机制破坏胰岛 β 细胞所导致, 而 2 型糖尿病是一种复杂的代谢紊乱引发的疾病, 与胰岛 β 细胞功能障碍和不同程度的胰岛素抵抗有关^[6]。

糖尿病控制不良的特点是胰岛 β 细胞的部分或完全丢失, 并剥夺了剩余的胰岛 β 细胞衍生的可溶性信号。对高血糖小鼠 ip 10 mg/kg γ -氨基丁酸明显

收稿日期: 2022-05-19

作者简介: 刘鸷驹 (1996—), 男, 硕士研究生, 从事中药成分研究与产品开发。E-mail: xlxkxj@163.com

*通信作者: 於洪建 (1967—), 男, 研究员, 博士, 研究方向为中药成分研究与产品开发。E-mail: yuhjian@vip.163.com

增强了胰岛 α 细胞向胰岛 β 细胞的转化, 并显著降低了小鼠循环中的胰高血糖素水平, 增加胰岛素的储存, 发挥降血糖作用^[7]。此外, 对 2 型糖尿病模型大鼠给予 1.5 g/kg γ -氨基丁酸, 发现 γ -氨基丁酸的抗糖尿病作用与降低低密度脂蛋白水平, 增加鸢尾素、纤维连接蛋白 III 型结构域蛋白 5、线粒体转录因子 A 和线粒体解偶联蛋白 3 基因表达水平有关, 其中最重要的是鸢尾素水平的提高^[8]。韩雪^[9]研究表明, 2 型糖尿病模型大鼠喂养含有 0.15 g/kg γ -氨基丁酸的饲料能上调体内磷脂酰肌醇 3-激酶、蛋白激酶 B、核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 基因水平, 并下调糖原合成激酶 3 β (GSK-3 β) 基因水平, 表明 γ -氨基丁酸可通过激活 GSK-3 β /Nrf2 通路来保护胰腺组织, 减少胰岛 β 细胞损伤, 促进胰岛素分泌, 发挥改善 2 型糖尿病模型大鼠糖耐和调节胰岛素水平的作用。刘宇凡等^[10]研究表明, 将含有 2 g/L γ -氨基丁酸的蒸馏水作为唯一饮用水来源可改善 2 型糖尿病模型小鼠胰岛素抵抗, 其作用机制是通过促进胰岛十二指肠同源框的表达, 进而抑制小鼠胰岛 β 细胞数目减少和胰岛素分泌下降。Zhang 等^[11]研究发现给 2 型糖尿病模型小鼠喂养富含 35% γ -氨基丁酸的发芽红豆后, 其血清中空腹血糖、三酰甘油和总胆固醇水平显著降低, 并且在维持血糖水平平衡方面优于二甲双胍, 并有效控制 2 型糖尿病小鼠体质量, 维持血糖水平平衡, 改善糖脂代谢。还有研究发现, ip 1.5 g/kg γ -氨基丁酸联合 10 g/L 硫酸镁在血糖控制中起着至关重要的作用, 可提高糖尿病大鼠体内胰岛素水平, 增强胰岛素敏感性, 有效控制血糖, 其作用机制与增加葡萄糖转运体 4、减少糖异生酶和胰高血糖素受体基因的表达有关^[12]。由此可见, γ -氨基丁酸单独使用、与其他成分联合使用以及食用含有 γ -氨基丁酸的食物都能起到一定的控制血糖作用。

2 抗高血压

高血压是一种以患者动脉内的血液压力过高为主要特征的全身血管性疾病, 对患者的身体健康有着很大的危害, 在临床上是一种十分常见的疾病。引起高血压的病因多种多样, 如遗传因素、年龄、肥胖、生活习惯、情绪、环境、疾病等^[13-14]。

Légat 等^[15]给正常血压大鼠局部输注血管紧张素 II 型 2 受体激动剂选择性刺激延髓头端腹外侧内的血管紧张素 II 型 2 受体时发现, 可增加正常血压大鼠局部 γ -氨基丁酸水平, 并降低血压, 而这种低

血压反应需要功能性的 γ -氨基丁酸 A 受体, 这表明 γ -氨基丁酸能神经元参与了这种与交感神经抑制作用介导的低血压反应。Kimura 等^[16]在大鼠十二指肠内注射 γ -氨基丁酸水溶液发现, 在 10~300 mg/kg 时, 降压作用的起始时间在 4~6 min。然而, 当剂量小于 3 mg/kg 时, 降压作用的开始将延迟到 17~24 min。然而静脉直接注射 γ -氨基丁酸水溶液后, 大鼠血压立即下降后逐渐恢复, 但是血压下降时间不是随着 γ -氨基丁酸剂量增加而增加。还有研究表明, 大鼠 ip γ -羟基丁酸 0.75 g/kg 可导致血压升高, 之后用 0.75 g/kg γ -氨基丁酸处理可造成大鼠低血压; 而在脑室内注射 0.75 mg γ -羟基丁酸, 15 min 可诱发高血压, 之后在脑室内注射 1.00 mg γ -氨基丁酸可迅速逆转^[17]。Shimada 等^[18]将 80 名受试者随机分成 γ -氨基丁酸组和安慰剂组, 每组 40 人, 在整个研究期间 γ -氨基丁酸组受试者从第 4 周开始收缩压 (SBP) 和舒张压 (DBP) 都显著下降, 且显著低于安慰剂组; 其中在高正常血压的受试者中给予富含 0.5% γ -氨基丁酸的小球藻后, 从第 8 周开始 SBP 水平明显下降, DBP 也有下降的趋势, 尤其是在第 8、12 周; 而在边缘性高血压受试者中给予富含 0.5% γ -氨基丁酸的小球藻后, SBP、DBP 在第 4 周就显著下降; 这表明富含 γ -氨基丁酸的小球藻能降低高正常血压和边缘性高血压, 是预防高血压发展的有益膳食补充剂。Shizuka 等^[19]对 10 周龄大鼠喂食富含 γ -氨基丁酸的饲料发现, 给予含有 0.15% γ -氨基丁酸饲料喂养 1 周后, 大鼠的 SBP 低于起始水平, 并且在 4 周内维持相对较低水平, 与没有添加 γ -氨基丁酸饲料喂养的大鼠相比有显著差异。胡晴晴^[20]研究表明, 富含 γ -氨基丁酸的白茶对正常大鼠的血压没有影响, 但对高血压大鼠的血压有改善作用, 有效剂量 γ -氨基丁酸不小于 1.2 mg/100 g 体质量。 γ -氨基丁酸发挥降压作用是因为低血压反应需要 γ -氨基丁酸能神经元参与, 但是具体的作用机制尚不清楚。 γ -氨基丁酸注射给药发挥作用通常较迅速, 而以膳食补充剂形式预防治疗 1 个月才能表现出降压作用。因此在选择 γ -氨基丁酸膳食补充剂预防高血压时应长期服用。

3 保护肝肾

肝脏和肾脏是身体重要的解毒和排泄器官, 并有着错综复杂的相互作用。肝病患者同时伴随着肾脏血液动力学异常、炎症反应, 也影响着肾脏对钠和游离水的排泄。相反, 急性肾损伤也是急性和慢

性肝病患者的常见问题^[21]。

Wang 等^[22]通过 ip 大鼠肝毒素 D-半乳糖胺发现,注射 D-半乳糖胺的大鼠肝细胞中谷氨酸脱羧酶的水平显著升高, γ -氨基丁酸 A 受体的水平显著降低,肝脏 γ -氨基丁酸信号系统被破坏;而 ip γ -氨基丁酸 1.5 mg/kg 可激活肝脏 γ -氨基丁酸 A 受体以保护肝细胞的结构免受 D-半乳糖胺诱导的损伤。Yang 等^[23]给小鼠 ig 氟化钠 50 mg/kg,连续 30 d,造成小鼠肝损伤模型,发现补充 25 mg/kg γ -氨基丁酸可防止氟化物喂养小鼠的肝脏代谢毒性,这种解毒作用反映在减少氧化应激和细胞凋亡,增强神经元保护和肝功能;通过观察肝组织切片发现接触氟化物的小鼠肝脏中肝细胞凋亡显著,而喂养 γ -氨基丁酸的小鼠则能显著降低肝细胞凋亡,说明 γ -氨基丁酸可抑制氟化物诱导的肝细胞凋亡。Hata 等^[24]研究发现,每天 ip γ -氨基丁酸 50 mg 可明显减少严重急性肝损伤小鼠肝脏中 TUNEL 阳性细胞数量,表明凋亡损伤明显减弱,血清丙氨酸转氨酶水平也显著降低,线粒体完整性增强,由此说明 γ -氨基丁酸对严重急性肝损伤具有一定的保护作用。Wang 等^[25]在乙醇所致的肝损伤研究中发现, γ -氨基丁酸 1.5 mg/kg 可改善肝板和肝窦的组织结构,减少肝细胞的球状变性和脂质积累。诸多学者证明了 γ -氨基丁酸的保肝作用,但具体的作用机制尚不清楚,仍需要更多研究。

Lee 等^[26]探究用富含 92.69 mg/g γ -氨基丁酸的盐替代传统盐对顺铂肾毒性小鼠高盐摄入时加重肾损伤的影响发现,高盐摄入量可使顺铂肾毒性小鼠肾损伤的生物标志物血尿素氮和血清肌酐水平增加,然而 ig 含 γ -氨基丁酸的盐可显著抑制血尿素氮和血清肌酐水平的增加;传统盐处理显著提高了顺铂肾毒性小鼠的细胞凋亡和炎症介质的表达水平,而富含 γ -氨基丁酸的盐则能降低细胞凋亡和下调炎症介质的表达,进而对顺铂肾毒性损伤起到保护作用。此外,富含 γ -氨基丁酸的盐可使肾毒性的组织学症状,包括肾肥大、肾小管扩张、出血和盐过量导致的胶原沉积显著恢复。Kobuchi 等^[27]对缺血再灌注诱导肾损伤的大鼠研究发现,缺血再灌注导致肾损伤大鼠 iv γ -氨基丁酸 50 μ mol/kg 可显著减弱病变的发展,减轻肾功能不全;而在缺血前预先 iv γ -氨基丁酸 50 μ mol/kg 可在缺血期明显抑制肾缺血诱导的肾交感神经活动,进而对缺血再灌注诱导的肾损伤起保护作用。梁萍萍等^[28]将大鼠肾切除

5/6 建立慢性肾衰竭模型,之后 ig 模型大鼠 γ -氨基丁酸 500 mg/kg,发现肾小管萎缩、肾小管间质纤维化减轻,肾功能改善。Huang 等^[29]给发生肾脏纤维化、炎症和增生性透明细胞病变的小鼠喂养含 0.079 5%的 γ -氨基丁酸饲料发现,显著延长了小鼠的寿命,血清炎症标志物如白细胞介素 6、肾单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)、转化生长因子- β 、白细胞介素 17A、C-C 趋化因子受体 2 型 (CCR2) 和巨噬细胞浸润水平均显著降低。此外,在沉默了希佩尔-林道综合征基因的人肾皮质近曲小管上皮细胞 HK-2 中给予 5 mmol/L γ -氨基丁酸干预后,发现单核细胞迁移的诱导作用被显著抑制,这表明 γ -氨基丁酸肾保护的作用机制可能是通过破坏 MCP-1/CCR2 轴从而破坏巨噬细胞浸润,进而起到肾脏保护作用。

4 促进睡眠

睡眠障碍是一种常见的临床病症,其特征是难以入睡或维持睡眠,并伴有清醒时易怒或疲劳等状况,患病率为 10%~20%,其中 50%为慢性病程^[30]。导致睡眠障碍的原因也很多,如压力、焦虑、抑郁、恐惧、睡眠环境变化、年龄、滥用药物等。长期的睡眠障碍将导致患者器官功能受损,增加其向精神疾病发展的可能性。

γ -氨基丁酸作为脑内重要的抑制性神经递质,对于调节中枢神经系统的兴奋和抑制状态的平衡有着重要的作用,是调节睡眠的重要分子^[31-32]。通常情况下睡眠障碍患者脑内的 γ -氨基丁酸水平低于正常人^[33]。研究表明 γ -氨基丁酸与其受体相互作用,进而发挥促睡眠作用,在突触后膜上存在 3 种 γ -氨基丁酸受体^[34]: (1) GABAA 配体门控离子通道,介导快速抑制性突触传递,参与调节神经元的兴奋性和情绪的快速变化,与失眠、癫痫发作、焦虑等密切相关; (2) GABAB G 蛋白偶联受体,介导缓慢的抑制性突触传递,参与机体的疼痛反应等; (3) GABAC 配体门控离子通道,其生理功能尚未完全明确。其中 GABAA 参与介导睡眠早期的入睡阶段,而 GABAB 与睡眠的中期和末期有关^[35], GABAC 与 γ -氨基丁酸的结合能力最强,且脱敏速度要慢得多^[36]。Zhao 等^[37]研究表明,经过厌氧和好氧处理后,红茶中 γ -氨基丁酸含量显著增加至 2.34 mg/g,且这种富含 γ -氨基丁酸的红茶能有效延长戊巴比妥钠诱导的小鼠睡眠时间,增加阈下剂量戊巴比妥钠诱导的小鼠睡眠率,但对缩短巴比妥钠诱导的小鼠睡眠潜伏期的影响不显著;表明经处理得到

的富含 γ -氨基丁酸的红茶能有效改善小鼠的睡眠质量,发挥促睡眠作用。莫小叶等^[38]研究发现,其制备所得的一种富含 γ -氨基丁酸的酸奶能将阈下剂量戊巴比妥钠诱导的小鼠入睡率提高 60%,将小鼠睡眠时间由 43.40 min 显著延长至 156.20 min,但不能缩短小鼠睡眠潜伏时间,表明富含 γ -氨基丁酸酸奶能够有效改善小鼠的失眠状态,其有效剂量是 80 mg/kg,其作用机制是通过增加脑内抑制性神经递质 γ -氨基丁酸和甘氨酸的含量进而起到促进睡眠的作用。Byun 等^[39]通过临床研究发现,发酵米胚芽中提取得到的 γ -氨基丁酸 300 mg/d 能有效改善失眠患者的睡眠质量,缩短其睡眠潜伏期,增加睡眠效率,且没有明显的不良反应,表明 γ -氨基丁酸用于改善睡眠的有效性、安全性。 γ -氨基丁酸发挥促进睡眠作用在动物实验中主要表现为增加睡眠时间,可能是 γ -氨基丁酸与 GABAB 受体相互作用的结果,而在临床实验中表现为缩短入睡潜伏期,则可能是 γ -氨基丁酸与 GABAA 受体相互作用的结果。

5 其他

Yang 等^[40]在氟化物诱导的甲状腺功能减退小鼠的研究中发现,给予 75 mg/kg γ -氨基丁酸可显著增加甲状腺球蛋白和甲状腺过氧化物酶水平,调节甲状腺功能相关基因的表达,并改善甲状腺氧化还原状态和甲状腺功能。Song 等^[41]对干燥综合征模型小鼠的研究发现,与对照组相比,经 6 mg/mL γ -氨基丁酸治疗的小鼠唾液和泪液的分泌显著增加,并且产生唾液的时间也明显缩短,从而起到保护外分泌功能的作用。刘向六等^[42]强迫大鼠游泳制备急性应激抑郁模型,之后给予等渗生理盐水、0.5 μ g γ -氨基丁酸、0.5 μ g γ -氨基丁酸+氯胺酮进行治疗,观察发现 γ -氨基丁酸组和 γ -氨基丁酸+氯胺酮组大鼠不游动时间都比等渗生理盐水组短,其中 γ -氨基丁酸+氯胺酮组不游动的时间最短,表明这两组都有抗抑郁作用, γ -氨基丁酸和氯胺酮起协同作用;还对大鼠大脑前额皮层中的 γ -氨基丁酸进行测定发现, γ -氨基丁酸组比等渗生理盐水组大鼠前额皮层中的 γ -氨基丁酸含量高,这说明 γ -氨基丁酸对急性应激抑郁模型大鼠的抗抑郁机制是通过上调脑内 γ -氨基丁酸水平实现的。

6 结语

γ -氨基丁酸作为一种新型天然来源的活性因子,近些年来研究越发火热,并在健康产品中应用十分广泛,在医药领域也有很好的应用前景。 γ -氨

基丁酸在抗糖尿病、抗高血压、保护肝肾、促进睡眠等方面的研究仍属于起步阶段,这正是值得关注所在,相信可以开发出相应的药效确切的创新药物。此外,有学者基于临床研究、不良反应案例和毒理学数据对 γ -氨基丁酸的安全性进行了全面评估。临床研究发现,连续 4 d 单纯摄入 γ -氨基丁酸 18 g/d 作为膳食补充剂;或连续 12 周食用发酵奶、大豆等富含 γ -氨基丁酸的食物 120 mg/d,均未发生与 γ -氨基丁酸相关的不良事件;此项调查结果从一定程度上反映了 γ -氨基丁酸的安全性^[43]。因此,明确生物活性对 γ -氨基丁酸产品的开发具有重要意义, γ -氨基丁酸在开发成为一系列经济、有效、安全的健康产品上具有巨大的潜力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Cui Y, Miao K, Niyaphorn S, et al. Production of gamma-aminobutyric acid from lactic acid bacteria: A systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): E995.
- [3] Franciosi E, Carafa I, Nardin T, et al. Biodiversity and γ -aminobutyric acid production by lactic acid bacteria isolated from traditional alpine raw cow's milk cheeses [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 625740.
- [4] Siragusa S, De Angelis M, Di Cagno R, et al. Synthesis of gamma-aminobutyric acid by lactic acid bacteria isolated from a variety of Italian cheeses [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2007, 73(22): 7283-7290.
- [5] Diana M, Tres A, Quílez J, et al. Spanish cheese screening and selection of lactic acid bacteria with high gamma-aminobutyric acid production [J]. *LWT--Food Sci Technol*, 2014, 56(2): 351-355.
- [6] Egan A M, Dinneen S F. What is diabetes? [J]. *Medicine*, 2018, 47(1): 1-4.
- [7] Sarnobat D, Charlotte Moffett R, Flatt P R, et al. GABA and insulin but not nicotinamide augment α - to β -cell transdifferentiation in insulin-deficient diabetic mice [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 199: 115019.
- [8] Yazdanimoghaddam F, Ghasemi M, Teamparvar H, et al. Long-term GABA administration improves FNDC5, TFAM, and UCP3 mRNA expressions in the skeletal muscle and serum irisin levels in chronic type 2 diabetic rats [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2022, 395(4): 417-428.
- [9] 韩雪. γ -氨基丁酸对 2 型糖尿病模型大鼠胰腺损伤和胰

- 胰岛素抵抗的改善作用 [D]. 无锡: 江南大学, 2018.
- [10] 刘宇凡, 王泽敏, 王晴鹤, 等. γ -氨基丁酸拮抗 2 型糖尿病的作用及机制探讨 [J]. 营养学报, 2021, 43(3): 265-273.
- [11] Zhang A, Jiang X, Ge Y, *et al.* The effects of GABA-rich adzuki beans on glycolipid metabolism, as well as intestinal flora, in type 2 diabetic mice [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 849529.
- [12] Sohrabipour S, Sharifi M R, Sharifi M, *et al.* Combination therapy with GABA and MgSO_4 improves insulin sensitivity in type 2 diabetic rat [J]. *Int J Endocrinol*, 2022, 2022: 2144615.
- [13] 林莎. 高血压是怎么引起的 [J]. 幸福家庭, 2019(17): 43.
- [14] 曾祥. 高血压是什么 [J]. 保健文汇, 2019(3): 36.
- [15] Légar L, Brouwers S, Smolders I J, *et al.* Hypotensive response to angiotensin II type 2 receptor stimulation in the rostral ventrolateral medulla requires functional GABA-A receptors [J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 346.
- [16] Kimura M, Hayakawa K, Sansawa H. Involvement of gamma-aminobutyric acid (GABA) B receptors in the hypotensive effect of systemically administered GABA in spontaneously hypertensive rats [J]. *Jpn J Pharmacol*, 2002, 89(4): 388-394.
- [17] Persson B, Henning M. Effect of GABA analogues on blood pressure and central GABA metabolism in the rat [J]. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1980, 47(2): 135-143.
- [18] Shimada M, Hasegawa T, Nishimura C, *et al.* Anti-hypertensive effect of gamma-aminobutyric acid (GABA)-rich chlorella on high-normal blood pressure and borderline hypertension in placebo-controlled double blind study [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2009, 31(4): 342-354.
- [19] Shizuka F, Kido Y, Nakazawa T, *et al.* Antihypertensive effect of gamma-amino butyric acid enriched soy products in spontaneously hypertensive rats [J]. *BioFactors*, 2004, 22(1-4): 165-167.
- [20] 胡晴晴. 富 γ -氨基丁酸白茶对自发性高血压大鼠血压和动脉压力反射功能的影响 [D]. 上海: 第二军医大学, 2012.
- [21] Bonavia A, Singbartl K. Kidney injury and electrolyte abnormalities in liver failure [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2018, 39(5): 556-565.
- [22] Wang S, Xiang Y Y, Zhu J, *et al.* Protective roles of hepatic GABA signaling in acute liver injury of rats [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 312(3): G208-G218.
- [23] Yang H, Xing R, Liu S, *et al.* Rescuing fluoride-induced damages in liver with gamma aminobutyric acid [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(1): 19-24.
- [24] Hata T, Rehman F, Hori T, *et al.* GABA, γ -aminobutyric acid, protects against severe liver injury [J]. *J Surg Res*, 2019, 236: 172-183.
- [25] Wang S, Sui S, Liu Z, *et al.* Protective roles of hepatic gamma-aminobutyric acid signaling in acute ethanol exposure-induced liver injury [J]. *J Appl Toxicol*, 2018, 38(3): 341-350.
- [26] Lee H, Ji S Y, Hwangbo H, *et al.* Protective effect of gamma aminobutyric acid against aggravation of renal injury caused by high salt intake in cisplatin-induced nephrotoxicity [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(1): 502.
- [27] Kobuchi S, Tanaka R, Shintani T, *et al.* Mechanisms underlying the renoprotective effect of GABA against ischaemia/ reperfusion-induced renal injury in rats [J]. *Clini Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 42(3): 278-286.
- [28] 梁萍萍, 位红兰, 李娣昕, 等. γ -氨基丁酸对慢性肾衰竭大鼠肾小管间质纤维化的抑制作用 [J]. 医药导报, 2009, 28(9): 1120-1123.
- [29] Huang H Y, Hsu T, Lin B F. Gamma-aminobutyric acid decreases macrophages infiltration and suppresses inflammatory responses in renal injury [J]. *J Funct Foods*, 2019, 60: 103419.
- [30] Sutton E L. Insomnia [J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(3): ITC33-ITC48.
- [31] Luo H, Liu Z, Xie F, *et al.* Microbial production of gamma-aminobutyric acid: applications, state-of-the-art achievements, and future perspectives [J]. *Crit Rev Biotechnol*, 2021, 41(4): 491-512.
- [32] Jones B E. Arousal and sleep circuits [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(1): 6-20.
- [33] Park S, Kang I, Edden R A E, *et al.* Shorter sleep duration is associated with lower GABA levels in the anterior cingulate cortex [J]. *Sleep Med*, 2020, 71: 1-7.
- [34] Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep [J]. *Neuroscience*, 2002, 111(2): 231-239.
- [35] Gmeiner F, Kołodziejczyk A, Yoshii T, *et al.* GABA(B) receptors play an essential role in maintaining sleep during the second half of the night in *Drosophila melanogaster* [J]. *J Exp Biol*, 2013, 216(Pt 20): 3837-3843.
- [36] Bormann J. The 'ABC' of GABA receptors [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2000, 21(1): 16-19.
- [37] Zhao W, Li Y, Ma W, *et al.* A study on quality components and sleep-promoting effects of GABA black tea [J]. *Food Funct*, 2015, 6(10): 3393-3398.
- [38] 莫小叶, 骆鹏飞, 俞兰秀, 等. 富含 γ -氨基丁酸酸奶对小鼠睡眠的促进作用 [J]. 现代食品科技, 2020, 36(11): 29-35.

- [39] 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]. *J Clin Neurol*, 2018, 14(3): 291-295.
- [40] Yang H, Xing R, Liu S, *et al.* Analysis of the protective effects of γ -aminobutyric acid during fluoride-induced hypothyroidism in male Kunming mice [J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 29-37.
- [41] Song M, Tian J, Middleton B, *et al.* GABA Administration ameliorates Sjogren's syndrome in two different mouse models [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(1): 129.
- [42] 刘向六, 刘文学, 邱丽丽, 等. γ -氨基丁酸在氯胺酮抗抑郁中的作用 [J]. 医学研究生学报, 2015, 28(1): 4-6.
- [43] 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.

[责任编辑 解学星]