

L-茶氨酸的神经保护作用研究进展

李成舰^{1,2}, 罗乐¹, 黄春花¹

(1. 永州职业技术学院药理学系, 湖南 永州, 425100;

2. 湖南环境生物职业技术学院医药技术学院, 湖南 衡阳, 421005)

[关键词] L-茶氨酸; 神经保护作用; 综述, 学术性

[中图分类号] R282.71 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.12.059

茶氨酸化学名 N-乙基-L-谷氨酰胺(N-ethyl- γ -L-glutamine), 是源自茶叶中的一种非蛋白质氨基酸, 茶氨酸存在两种同分异构体, 分别为 L 型和 D 型茶氨酸, L 型茶氨酸为游离形天然氨基酸, 合成的茶氨酸以 D-茶氨酸为主^[1]。L-茶氨酸易于被人体吸收, 具有抗运动性疲劳^[2]、改善睡眠^[3]、抗抑郁^[4]、改善认知^[5]和保护神经等生理功能。L-茶氨酸可由 Na⁺ 依赖性转运载体转运至小肠吸收后进入血液, 再跨过血脑屏障进入神经系统。L-茶氨酸经肠道吸收 5h 后, 脑中 L-茶氨酸血药浓度达到最大值, 从而对中枢神经活动产生影响, 发挥其生理活性功能, 最终一部分水解为谷氨酸和乙胺, 另一部分被运送至肾脏, 随尿液排出体外^[6]。L-茶氨酸的亚急性和慢性毒性试验研究表明, L-茶氨酸在每天 4000mg/kg 剂量范围未出现任何不良反应和毒副作用^[7], 其急性、亚急性、亚慢性、慢性、遗传毒性与诱变性的相关研究结果也显示安全^[8-9]。L-茶氨酸作为食品添加剂在日本和欧美发达国家等已得到广泛应用, 中国国家卫生和计划生育委员会 2014 年 7 月 15 日发布的公告, 将 L-茶氨酸列为新型食品添加剂。为促进 L-茶氨酸进一步开发利用, 笔者就 L-茶氨酸对动物神经系统调节作用及其机制的研究进展综述如下。

1 治疗作用

1.1 抗焦虑、抗抑郁 现代研究表明, 饮用含茶饮料可改善人体精神状态, 这主要是茶叶中茶氨酸的功效^[10-11]。研究显示, 口服茶氨酸(200mg/kg)有集中注意力的功效, 可舒缓咖啡因引起的紧张、易怒、焦虑等情绪^[12]。研究表明, 口服 L-茶氨酸(200mg)可提高人 α 脑波的振幅, 舒缓焦虑症状^[13]。Ueda^[14]研究发现, 口服 L-茶氨酸可改善经期女性头痛、腰痛、乏力、易疲劳、精神无法集中、烦躁等症状, 具有缓解女性经期综合征的作用。此外还有研究表明, L-茶氨酸具有促进多动症儿童睡眠作用, 显著减少儿童的问题行为^[15]。动物试验研究证明, 将 L-茶氨酸(100 μ g/kg)给大鼠(9 周龄, 206~246g)灌胃, 可增加大鼠在高架十字迷宫开放臂探索时间和次数, 表明 L-茶氨酸可降低动物的焦虑程度^[16]。进一步研究结果表明, 注射 L-茶氨酸(16~24mg/kg)可减少十字迷宫测试小鼠的焦躁、不安的行为, 具有抗焦虑的作用^[17]。将 L-茶氨酸(4~100mg/kg)

给雄性小鼠(5 周龄, 19~21g)灌胃后可改善 MK-801(非竞争性 NMDA 受体拮抗剂)引起的脉冲抑制降低作用, 增加小鼠游泳时长和自发性活动, 有改善精神疾病和抗抑郁的作用^[18]。L-茶氨酸(100mg/kg)通过调节抑郁模型大鼠(雄性, 约 130g)脑组织中海马和皮层单胺类神经递质, 可产生显著抗抑郁的效果^[4]。

1.2 改善记忆和认知功能 据报道, 口服茶氨酸(250mg)可明显提高人的注意力, 减少对复杂任务处理时间^[19]。口服 L-茶氨酸(97mg)可使人集中注意, 提高应对不同任务的反应能力和任务完成的准确率^[20]。研究表明, 口服 L-茶氨酸(50~200mg)40min 后, 人脑部 α 波振幅显著增强, 表明茶氨酸有提高注意力和工作效率的功效^[21]。Nobre 等^[22]发现, 日常生活中饮 1 杯茶(约含茶氨酸 20mg)能显著提高人脑 α 脑波的频率, 使人精神放松、注意力集中。研究显示, L-茶氨酸(75mg)可以拮抗咖啡因(50mg)引起的人脑血管收缩, 提高反应能力, 改善情绪和认知功能^[23]。林雪玲^[24]研究显示, 茶氨酸灌胃(100、300、900mg/kg)后, 小鼠呈剂量依赖性地减少进入盲端的次数, 缩短游出水迷宫的时间, 表明茶氨酸可增强小鼠学习能力、记忆功能。研究表明, 轻度认知障碍者连续服用茶氨酸(60mg)2 周能显著提高认知和读写能力, 对认知障碍有显著修复作用^[5]。Take-da^[25]发现, 灌胃茶氨酸(0.3%)可显著增强断奶大鼠的探索行为及认知记忆能力。研究发现, 茶氨酸(400mg/kg)饲喂 SD 大鼠(185~195g)可明显延长大鼠持续游泳的时间, 表明茶氨酸有延缓动物中枢疲劳的功效^[26]。进一步研究表明, 小鼠(18~22g)灌胃茶氨酸(8.4mg/kg)可显著增长小鼠负重游泳的时长, 改善运动引起的疲劳^[27]。

1.3 治疗神经系统疾病 据报道, L-茶氨酸(25mg/kg)饲喂亨廷顿氏舞蹈症(huntington's disease, HD)模型大鼠(200~250g)后可增加大鼠运动协调性, 抑制其纹状体促炎因子表达, 降低脑组织氧化应激损伤, 对 HD 有显著治疗效果^[28]。研究表明, 口服 L-茶氨酸(200mg/kg)可明显降低 AICl₃所致的大鼠(200~250g)脑组织氧化脂质, 提高脑组织抗氧化酶水平, 改善脑神经损伤^[29]。L-茶氨酸(500 μ m)可抑制鱼藤酮狄氏剂所致的人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)DNA 断裂、凋亡, 减少神经损伤, 认为 L-茶氨酸可抑制帕金森综

合征(parkinson's disease,PD)的发展^[30]。

1.4 与其他物质合用后的作用

1.4.1 与咖啡因合用 咖啡因是一种普遍使用的饮料成分,适量服用咖啡因可减轻疲劳、敏捷思维,并提高工作学习效率。但长时间服用咖啡因易导致脑中枢兴奋、血压升高、失眠、头痛的等不良反应^[31]。研究表明,茶氨酸(200mg/kg)与咖啡因(200mg/kg)联用,可缓解咖啡因引起的紧张、易怒、焦虑等情绪,使人心绪平静、注意力集中^[12]。研究显示,L-茶氨酸(97mg)与咖啡因(40mg)合用,可使人注意力集中,提高应对不同任务的反应能力和任务完成的准确率^[20]。Giesbrecht^[32]研究发现,L-茶氨酸(97mg)与咖啡因(40mg)合用具有增强高要求任务的认知能力、减少精神疲惫感的功效。研究表示,L-茶氨酸(75mg)与咖啡因(50mg)结合使用可拮抗咖啡因引起的人脑血管收缩,调节脑血流动,有调节情绪和改善认知的功能^[23]。此外,还有研究结果显示,茶氨酸(1mg/kg)与咖啡因(10mg/kg)灌胃大鼠能提高其脑组织抗氧化酶活性,减轻脑水肿,协同抑制脑缺血再灌注损伤^[33]。

1.4.2 与成瘾性物品合用 研究发现,予以尼古丁成瘾小鼠(6~8周龄)皮下注射L-茶氨酸(250mg/kg),可减少小鼠对尼古丁的位置偏好和寻觅行为,减轻小鼠对尼古丁的依赖^[34-35]。研究显示,注射L-茶氨酸(1ml/kg)可减缓恒河猴吗啡上瘾后所产生的戒断症状(嗜睡、激动、抽搐、震颤、咳嗽等),有利于成瘾者戒断吗啡^[17]。研究表明,L-茶氨酸预处理SH-SY5Y细胞(100μmol/L),可抑制尼古丁诱导的SH-SY5Y神经细胞中葡萄糖的代谢速度,从而抑制细胞兴奋^[35]。

1.4.3 与精神药品合用 研究发现,将L-茶氨酸(25~50mg/kg)与精神药品左旋硝基精氨酸甲酯(又名一氧化氮合酶抑制剂,L-NAME)灌胃大鼠(200~250g),可显著抑制3-硝基丙氨酸诱导的纹状体毒性,增强大鼠脑神经的保护作用^[36]。研究结果表明,L-茶氨酸(25mg/kg)与L-NAME(10mg/kg)联用可抑制喹啉酸所致的HD大鼠(200~250g)纹状体促炎因子(TNF-α等)表达,降低脑组织氧化应激损伤,对HD有显著的治疗效果^[28]。研究表明,L-茶氨酸(10mg/kg)与咪达唑仑(1.5mg/kg)合用可缓解大鼠(300~350g)创伤应激障碍精神相关疾病(焦虑、情绪障碍和药物依赖)^[37]。

2 保护机制

神经元兴奋性毒性、细胞炎症及程序性死亡是脑梗死主要的生理病理机制^[38]。因此,L-茶氨酸可能是通过以下途径对中枢神经系统起到保护和调节作用。

2.1 调节神经递质与相关受体

2.1.1 调节氨基酸类 谷氨酸(glutamic acid,Glu)是一种内源性兴奋性氨基酸神经递质,其过量释放会使神经元处于兴奋状态,导致神经毒性和神经损伤^[39]。脑缺血或缺氧时脑组织大量释放兴奋性氨基酸Glu、天门冬氨酸(aspartic acid,Asp)等造成ATP降解,阻碍依赖能量的Glu重吸收功能;突触间隙积累了高浓度的Glu,持续过多的Glu刺激兴

奋性氨基酸受体(NMDA、AMPA、Ka受体),导致NMDA受体介导的Ca²⁺通道开放,大量Ca²⁺内流,AMPA和KA受体引起的去极化反应开放电压依赖Ca²⁺通道,增加Ca²⁺内流,亲代谢型受体激活产生的第二信使IP₃,能使胞内钙库释放Ca²⁺,引发一系列兴奋性神经毒性反应,造成神经元损伤^[40-41]。抑制性氨基酸类神经递质γ-氨基丁酸(gamma amino butyric acid,GABA)与GABA受体结合,激活GABA受体与K⁺通道偶联,打开钾通道,使突触后膜超极化,引起抑制性突触后电位,继而抑制兴奋性神经递质所介导的细胞兴奋毒效应^[40],并且GABA可促进黑质神经元的存活及其功能重建的功效^[42],缓解脑神经损伤。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)是中脑DA能神经细胞存活和分化重要的神经营养因子,BDNF可以通过PI3-K/Akt和RAS/MAPK通路抑制NMDA介导的ERK1/2通路激活,保护脑神经细胞和降低神经毒性^[43]。俞辉^[44]认为,茶氨酸可能通过竞争Glu受体,拮抗咖啡因通过促进Glu释放引起的兴奋作用,还可通过促进DA释放间接促进GABA、抑制Glu等神经兴奋性递质的合成与释放,拮抗咖啡因引诱的神经兴奋。研究表示,茶氨酸可提高中枢神经系统中甘氨酸、GABA水平,降低Glu、Asp水平,增加脑组织BDNF和Bcl-2基因表达,抑制脑缺血再灌注所致神经元损伤^[40]。研究结果显示,茶氨酸能与NMDA、AMPA、KA谷氨酸受体结合,抑制谷氨酸与其受体结合产生的结合物对神经的损伤^[40-45]。还有研究表明,L-茶氨酸可与Glu的NMDA受体结合,抑制L-谷氨酸所引诱的SH-SY5Y细胞C-Jun氨基端激酶和caspase-3的激活,减缓神经损伤与细胞凋亡^[46]。近期研究表明,L-茶氨酸通过调节氨基酸神经递质GABA、Glu及儿茶酚胺5-HT、DA、去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)至正常水平,降低喹啉酸引诱神经的损伤^[28]。研究显示,L-茶氨酸通过提高海马区BDNF和竞争性结合NMDA受体,抑制竞争性NMDA受体拮抗剂(AP-5)和非竞争性(MK-801)NMDA受体拮抗剂所致小鼠神经细胞内Ca²⁺的减少,增加了大鼠海马区BDNF的表达,达到抗抑郁和改善精神疾病作用^[18]。研究结果显示,L-茶氨酸可阻止ERK1/2磷酸化,同时上调神经营养因子(BDNF),减轻帕金森综合症。另有研究表明,茶氨酸可显著提高神经干细胞中MAP2表达,促进神经干细胞向神经元方向分化^[47]。

2.1.2 调节单胺类与氨基酸类神经递质 抑郁是常见的精神疾病之一,已有文献报道该病与神经系统单胺类神经递质5-HT、DA、去甲肾上腺素、肾上腺素功能低下密切相关^[4],单胺类递质分泌不足,导致机体精神活动和生理功能障碍是目前抑郁症主要的发病机制假说,目前临床常用的抗抑郁药物主要是作用于5-HT等单胺类神经递质系统^[48-49]。研究认为,L-茶氨酸通过提升抑郁模型大鼠海马和皮层组织中5-HT、去甲肾上腺素的水平,降低促肾上腺皮质激素与皮质醇的水平,达到抗抑郁的效果^[4]。研究证明,L-茶氨酸可通过降低焦虑模型大鼠脑脊液中的Glu

水平,升高蛋氨酸水平,从而起到减少焦虑症状的作用^[16]。中枢疲劳主要与兴奋性神经递质、抑制性神经递质水平变化有关^[27]。研究认为,茶氨酸可能通过增加小鼠脑组织中 DA 含量,抑制 5-HT 的合成与释放,改善运动引起的中枢疲劳^[50]。另有研究表明,茶氨酸通过增加 SD 大鼠纹状体中兴奋性神经递质 Glu 的含量,降低抑制性神经递质 GABA 的含量,升高 NR2A 蛋白含量及酪氨酸磷酸化水平,从而延缓中枢疲劳,增加运动时长^[26]。

2.1.3 抑制尼古丁乙酰胆碱受体 DA 奖赏通路中脑边缘系统(PFC-NAc-VTA)的 DA 奖赏回路密切相关。DA 是一种与欣快和兴奋情绪有关的神经递质,成瘾性药物的摄取可使神经元的 DA 骤然增多,大脑奖赏系统发出欣悦冲动使药物使用者在精神上产生强烈的欣快感和陶醉感。当体内成瘾性物质(尼古丁、咖啡因、吗啡等)含量下降时,则造成生理和心理上的不适(烦躁、头痛、坐卧不安等),这也是成瘾者产生精神依赖性和强迫性觅药行为的主要原因^[51]。动物实验显示,茶氨酸可抑制尼古丁上瘾雌性小鼠脑组织酪氨酸羟化酶的释放,减少 DA 合成,抑制 DA 奖赏通路相关的乙酰胆碱受体亚基 $\alpha 4$ 、 β_2 和 $\alpha 7$ 上调,进而抑制尼古丁引起的奖赏效应通路,最终减少动物尼古丁上瘾产生的行为和偏好^[34-35]。实验表明,茶氨酸预处理可降低尼古丁诱导的 SH-SY5Y 细胞原癌基因的表达,并减少细胞能量代谢(葡萄糖的消耗),从而抑制细胞的兴奋状态^[34-35]。

2.2 抑制细胞凋亡信号通路

2.2.1 调控线粒体凋亡通路 线粒体调控体系中,凋亡基因 Bax 与 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)对细胞凋亡与否起着重要的调节作用,外界的刺激改变线粒体外膜通透性,导致 Bax 等促凋亡通路信号激活,Bax 从线粒体内外膜的间隙释放到细胞间质,促使 Apaf-1 与细胞色素 C(cytochrome-C, CYT-C)结合,进而激活细胞半胱天冬酶(caspase)信号途径,并发生级联反应,活化 caspase-3 使 PARP(DNA 修复酶)裂解,进而阻碍 PARP 识别、翻译、修复结构损伤的 DNA 片段,并且裂解相应的胞浆以及胞核底物,最终导致细胞凋亡^[52-55]。研究表明,L-茶氨酸减少 CYT-C 释放,阻止 CYT-C 结合体对 Caspase-3 的激活,抑制 PARP 的裂解,上调 Bcl-2 的表达,抑制 ERK 以及 JNK 信号通路的激活,降低镉离子诱导的神经毒性,抑制细胞凋亡^[56]。研究结果表明,茶氨酸显著降低 NaN_3 诱导的 SH-SY5Y 神经细胞内 caspase-3、caspase-9 和 CYT-C 的蛋白表达水平,降低 NaN_3 对 SH-SY5Y 细胞线粒体损伤,减少神经细胞凋亡^[54]。

2.2.2 抑制 MAPK 信号通路 促分裂原蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)家族由细胞的增殖、凋亡、分化和生长相关的多种酶组成^[57],MAPK 包括凋亡和抗凋亡蛋白,MAPK 凋亡蛋白被激活,进而激活 JNK 和 p38 激酶信号通路,进而激活 caspase-3,从而导致细胞凋亡^[58-59]。当细胞处于各种应激和促凋亡信号的环境时(如 TNF- α 、化学疗法等),JNK 和 p38 MAPK 被优先激活,汇集了胞外信号

调节激酶(ERK)、c-Jun 氨基端激酶(JNK)、以及 p38 MAPK 的促分裂原蛋白激酶 MAPK 级联反应^[60-61],诱导细胞损伤和凋亡^[62]。据报道,L-茶氨酸通过阻止鱼藤酮狄氏剂所致 SH-SY5Y 神经细胞 DNA 断裂、凋亡,阻止细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal regulated kinase1/2, ERK1/2)磷酸化,抑制神经营养因子(BDNF)的下调,减轻帕金森综合征病程中所致的神经损伤^[30]。研究表明,L-茶氨酸通过抑制 ERK/p38 激酶和 NF- κ B 通路的信号传导,减少神经细胞蛋白质与脂质氧化性损害,从而减轻了大分子(β -淀粉蛋白)诱导的认知障碍和神经毒性^[63-64]。研究证实,茶氨酸通过抑制 JNK 信号通路的激活,上调 DNA 修复蛋白 XRCC1,提高 DNA 修复能力,进而保护脑缺血再灌注神经损伤^[65-66]。

2.3 下调炎症因子表达 ROS 等促炎因子(TNF- α 、IL-10 等)可激活 NF- κ B 与细胞核结合,促进炎症因子转录,产生炎症过敏反应^[67],并且 ROS(O_2^- 、 H_2O_2 、OH 等)能穿过细胞膜,氧化不饱和脂肪酸、蛋白质、DNA 等,产生过氧化产物(MDA、LPO)破坏细胞膜的结构与功能,激活凋亡通路,导致抗氧化酶的耗竭或失活,最终造成细胞衰老、凋亡^[68-69]。生理以及精神上的刺激能够打破机体内助氧化剂和抗氧化剂的平衡,引起机体的氧化损伤和精神障碍。L-茶氨酸能显著提高动物脑组织抗氧化剂(SOD、GSH-Px),有效地清除体内多余的活性氧,减少脑组织氧化损伤,起到一定抗抑郁和保护神经的作用^[4,70]。Sumathi^[70]发现,茶氨酸通过提高大鼠脑组织抗氧化酶活性(GSH、SOD、CAT 等),可降低炎症因子水平(TNF- α 、IL-6),抑制多氯联苯诱导的脑组织氧化应激损伤。近期研究表明,茶氨酸(25~50mg/kg),可抑制大鼠纹状体促炎因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β)的表达,恢复神经递质至正常水平,对喹啉酸引诱神经损伤具有预防作用^[28]。

3 小结

L-茶氨酸对神经保护作用及其机制是目前的研究热点,阐明其神经保护作用机制可为多种因素所致的神经疾病(如帕金森综合征等)和创伤应激障碍性精神病症(焦虑情绪障碍、精神成瘾物质依赖戒断症状)以及依赖性药物成瘾、戒断症等临床治疗奠定基础。当今社会生存压力大,精神亚健康状态的人群随处可见,面临重大考试的学生和绝经期女性人群的精神障碍尤其严重。但目前市场上尚罕见以 L-茶氨酸为主要成分的保健产品,也少见关于 L-茶氨酸对神经损伤和精神障碍等疾病的治疗报道,因此进一步开发 L-茶氨酸为一种无毒副作用的治疗辅助类制剂或保健品,具有较大的经济效益和社会价值。但其中仍有些问题需要进一步研究:1)药物动力学的进一步研究,如用法用量等;2)与其他物质的联合应用(如咖啡、胱氨酸等);3)调节精神状态、改善学习记忆效率和抗衰老、抗焦虑等保健食品的应用研究等。由于 L-茶氨酸的效价强度相对较弱,可以通过调整剂量,进行结构修饰开发其衍生物等方法达到目的。

参考文献

- [1] Desai MJ. Pharmacokinetics of theanine enantiomers in rats [J]. *Chirality*, 2005, 17(3): 154–162.
- [2] 谭俊峰. 茶氨酸复合制剂缓解体力疲劳功能评价[J]. *茶叶科学*, 2012, 32(6): 530–534.
- [3] 李靓. 茶氨酸改善小鼠睡眠状况的实验研究[J]. *食品科学*, 2009, 30(15): 214–216.
- [4] 彭彬. L-茶氨酸改善慢性应激大鼠抑郁行为作用研究[J]. *茶叶科学*, 2014, 34(4): 355–363.
- [5] Park SK. A Combination of Green Tea Extract and L-Theanine Improves Memory and Attention in Subjects with Mild Cognitive Impairment; A Double-Blind Placebo-Controlled Study [J]. *Journal of Medicinal Food*, 2011, 14(4): 334–343.
- [6] Terashima TJ, Takido H, Yokogoshi. Time-dependent changes of amino acids in the serum, liver, brain and urine of rats administered with theanine [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1999, 63(4): 615–618.
- [7] Borzelleca JF, D Peters, W Hall. A 13-week dietary toxicity and toxicokinetic study with L-theanine in rats [J]. *Food & Chemical Toxicology An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 2006, 44(7): 1158–1166.
- [8] 朱松, 王洪新. 茶氨酸的生理功能及在食品中的应用[J]. *食品研究与开发*, 2005, 26(3): 18–20.
- [9] Williams J. L-Theanine as a Functional Food Additive: Its Role in Disease Prevention and Health Promotion [J]. *Beverages*, 2016, 2(13): 1–16.
- [10] Sharma ER Joshi, A Gulati. L-Theanine: An astounding sui generis ingredient in tea [J]. *Food Chemistry*, 2018, 242: 601.
- [11] Unno K. Anti-stress Effect of Green Tea with Lowered Caffeine on Humans: A Pilot Study [J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2017, 40(6): 902.
- [12] Giles GE. Caffeine and theanine exert opposite effects on attention under emotional arousal [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(1): 93–100.
- [13] White DJ. Anti-Stress, Behavioural and Magnetoencephalography Effects of an L-Theanine-Based Nutrient Drink; A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial [J]. *Nutrients*, 2016, 8(1): 53.
- [14] Ueda T. Improving Effect of L-Theanine on Premenstrual Syndrome [J]. *Journal of Japanese Society of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 2001, 6(12): 121–124.
- [15] Lyon MR, Kapoor MP, Juneja LR. The effects of L-theanine (Suntheanine) on objective sleep quality in boys with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *Alternative Medicine Review*, 2011, 16(4): 348–354.
- [16] Ogawa S. Effects of L-theanine on anxiety-like behavior, cerebrospinal fluid amino acid profile, and hippocampal activity in Wistar Kyoto rats [J]. *Psychopharmacology*, 2018, 235(1): 37–45.
- [17] Wise LE. L-theanine attenuates abstinence signs in morphine-dependent rhesus monkeys and elicits anxiolytic-like activity in mice [J]. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 2012, 103(2): 245–252.
- [18] Wakabayashi C. Behavioral and molecular evidence for psychotropic effects in L-theanine [J]. *Psychopharmacology*, 2012, 219(4): 1099–1109.
- [19] Gomez-Ramirez, M. The effects of L-theanine on alpha-band oscillatory brain activity during a visuo-spatial attention task [J]. *Brain Topography*, 2009, 22(1): 44.
- [20] Einöther SJ. L-theanine and caffeine improve task switching but not intersensory attention or subjective alertness [J]. *Appetite*, 2010, 54(2): 406–409.
- [21] Kobayashi K. Effects of L-Theanine on the Release of α -Brain Waves in Human Volunteers [J]. *Nippon Nōgeikagaku Kaishi*, 1998, 72(2): 153–157.
- [22] Nobre AC, A. Rao, GN Owen. L-theanine, a natural constituent in tea, and its effect on mental state [J]. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 2008, 17(S1): 167–168.
- [23] Dodd FL. A double-blind, placebo-controlled study evaluating the effects of caffeine and L-theanine both alone and in combination on cerebral blood flow, cognition and mood [J]. *Psychopharmacology*, 2015, 232(14): 2563–2576.
- [24] 林雪玲. 茶氨酸对小鼠学习记忆能力的影响[J]. *食品科学*, 2004, 25(5): 171–173.
- [25] Takeda A. Facilitated Neurogenesis in the Developing Hippocampus After Intake of Theanine, an Amino Acid in Tea Leaves, and Object Recognition Memory [J]. *Cellular & Molecular Neurobiology*, 2011, 31(7): 1079–1088.
- [26] 白宝丰. 茶氨酸提高运动能力的中枢机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(19): 201–204.
- [27] 李敏, 沈南南, 姚国英. 茶氨酸延缓运动性疲劳及其作用机制研究[J]. *营养学报*, 2005, 27(4): 326–329.
- [28] Jamwal S. L-theanine prevent quinolinic acid induced motor deficit and striatal neurotoxicity: Reduction in oxido-nitrosative stress and restoration of striatal neurotransmitters level [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2017, 15(811): 171–179.
- [29] Sumathi T. Protective effect of L-Theanine against aluminium induced neurotoxicity in cerebral cortex, hippocampus and cerebellum of rat brain – histopathological, and biochemical approach [J]. *Drug and Chemical Toxicology*, 2015, 38(1): 22–31.
- [30] Cho HS. Protective effect of the green tea component, L-theanine on environmental toxins-induced neuronal cell death [J]. *Neurotoxicology*, 2008, 29(4): 656–662.
- [31] Haskell CF. Cognitive and mood improvements of caffeine in habitual consumers and habitual non-consumers of caffeine [J]. *Psychopharmacology*, 2005, 179(4): 813–825.
- [32] Giesbrecht T. The combination of L-theanine and caffeine improves cognitive performance and increases subjective alertness [J]. *Nutritional Neuroscience*, 2010, 13(6): 283–290.
- [33] Sun L. Beneficial synergistic effects of concurrent treatment with theanine and caffeine against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Canadian Journal of Physiology & Pharmacology*, 2013, 91(7): 562–569.
- [34] 底晓静. L-茶氨酸通过乙酰胆碱受体多巴胺奖赏通路抑制尼古丁依赖[J]. *中国科学: 生命科学*, 2012, 42(10): 775–786.
- [35] Di XJ. L-theanine inhibits nicotine-induced dependence via regulation of the nicotine acetylcholine receptor-dopamine reward pathway [J]. *Science China Life Sciences*, 2012, 55(12): 1064–1074.
- [36] Jamwal S. Kumar. L-theanine, a Component of Green Tea Prevents 3-Nitropropionic Acid (3-NP)-Induced Striatal Toxicity

- ty by Modulating Nitric Oxide Pathway[J]. *Molecular Neurobiology*, 2016, 54(3): 1–11.
- [37] Ceremuga TE. Effects of L-Theanine on Posttraumatic Stress Disorder Induced Changes in Rat Brain Gene Expression[J]. *The Scientific World Journal*, 2014, 2014(4): 419032.
- [38] 阳衡. 茶氨酸的体内代谢与功效机制[J]. *茶叶通讯*, 2017, 44(1): 3–10.
- [39] 李大祥. 茶叶的神经保护作用研究进展[J]. *茶叶科学*, 2011, 31(2): 79–86.
- [40] 沈慧. 茶氨酸对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响[J]. *卫生研究*, 2011, 40(6): 684–687.
- [41] 王玉芬. 茶氨酸的神经保护作用研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2005, 25(1): 40–43.
- [42] Goto S. GABA receptor agonist promotes reformation of the striatonigral pathway by transplant derived from fetal striatal primordia in the lesioned striatum[J]. *Experimental Neurology*, 1997, 147(2): 503–509.
- [43] Boutahar N. Brain-derived neurotrophic factor inhibits cell cycle reentry but not endoplasmic reticulum stress in cultured neurons following oxidative or excitotoxic stress[J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2010, 88(10): 2263–2271.
- [44] 俞辉. 茶氨酸对咖啡因兴奋作用的拮抗机理分析[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2012, 21(4): 260–263.
- [45] Kakuda T. Inhibition by Theanine of Binding of [3H] AMPA, [3H] Kainate, and [3H] MDL 105,519 to Glutamate Receptors[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2002, 66(12): 2683–2686.
- [46] Di X. L-theanine protects the APP(Swedish mutation) transgenic SH-SY5Y cell against glutamate-induced excitotoxicity via inhibition of the NMDA receptor pathway[J]. *Neuroscience*, 2010, 168(3): 778.
- [47] 梁宇. 茶氨酸对神经干细胞增殖和分化的影响[J]. *济南: 山东大学*, 2015: 49–54.
- [48] Nemeroff CB. The burden of severe depression: a review of diagnostic challenges and treatment alternatives[J]. *Journal of Psychiatric Research*, 2007, 41(3–4): 189.
- [49] Albert PR, C. Benkelfat. The neurobiology of depression – revisiting the serotonin hypothesis. II. Genetic, epigenetic and clinical studies[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2013, 368(1615): 20120535.
- [50] 白宝丰. 茶氨酸抗运动性疲劳机制及应用前景的思考[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(12): 279–282.
- [51] Bencherif M. Mechanisms of up-regulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in clonal cell lines and primary cultures of fetal rat brain[J]. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 1995, 275(2): 987–994.
- [52] Slee EA, Adrain C, Martin SJ. Executioner caspase-3, -6, and -7 perform distinct, non-redundant roles during the demolition phase of apoptosis[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(10): 7320.
- [53] Thornberry NA, Lazebnik Y. Caspases: Enemies Within[J]. *Science*, 1998, 281(5381): 1312–1316.
- [54] 吴波拉, 虞希冲, 杜冠华. L-茶氨酸减轻叠氮钠诱导的人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞线粒体损伤[J]. *基础医学与临床*, 2013, 33(11): 1465–1469.
- [55] Adams JM, Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival[J]. *Science*, 1998, 281(5381): 1322–1326.
- [56] Ben. Protective Effect of L-Theanine on Cadmium-Induced Apoptosis in PC12 Cells by Inhibiting the Mitochondria-Mediated Pathway[J]. *Neurochemical Research*, 2015, 40(8): 1661–1670.
- [57] Wada T, Penninger JM. Mitogen-activated protein kinases in apoptosis regulation[J]. *Oncogene*, 2004, 23(16): 2838–2849.
- [58] Chaudhary M. Activation of the c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase pathway by overexpression of caspase-8 and its homologs[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(27): 19211–19219.
- [59] Frasch SC. 38 mitogen-activated protein kinase-dependent and-independent intracellular signal transduction pathways leading to apoptosis in human neutrophils[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1998, 273(14): 8389–8397.
- [60] Mantzaris MD. Intracellular labile iron determines H₂O₂-induced apoptotic signaling via sustained activation of ASK1/JNK-p38 axis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 97(8): 454–465.
- [61] Tobiume K. ASK1 is required for sustained activations of JNK/p38 MAP kinases and apoptosis[J]. *Embo Reports*, 2001, 2(3): 222–228.
- [62] Kumar S, Boehm J, Lee JC. p38 MAP kinases: key signalling molecules as therapeutic targets for inflammatory diseases[J]. *Drugs and Therapeutics Reviews Drug Discovery*, 2003, 2(9): 717–726.
- [63] Kim TL. L-Theanine, an amino acid in green tea, attenuates β -amyloid-induced cognitive dysfunction and neurotoxicity: Reduction in oxidative damage and inactivation of ERK/p38 kinase and NF- κ B pathways[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2009, 47(11): 1601–1610.
- [64] Jo M. Neuroprotective Effect of L-Theanine on A β -Induced Neurotoxicity through Anti-Oxidative Mechanisms in SK-N-SH and SK-N-MC Cells[J]. *Biomolecules*, 2011, 19(19): 288–295.
- [65] 王宁. 茶氨酸对全脑缺血再灌注大鼠 JNK 信号通路及 DNA 修复的影响[J]. *山西医科大学学报*, 2016, 47(5): 415–418.
- [66] Ang N. Effect of theanine on JNK signaling pathway and DNA repair in global brain ischemia/reperfusion rats[J]. *Journal of Shanxi Medical University*, 2016, 26(11): 128–129.
- [67] Shin IS. Diallyl-disulfide, an organosulfur compound of garlic, attenuates airway inflammation via activation of the Nrf-2/HO-1 pathway and NF- κ B suppression[J]. *Food & Chemical Toxicology An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 2013, 62(12): 506–513.
- [68] Fan HY. Cardioprotective Effects of Salvianolic Acid A on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury In Vivo and In Vitro[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012(2012): 508938.
- [69] Liu RH. Depletion of OLFM4 gene inhibits cell growth and increases sensitization to hydrogen peroxide and tumor necrosis factor- α induced-apoptosis in gastric cancer cells[J]. *Journal of Biomedical Science*, 2012, 19(1): 2801–2804.
- [70] Sumathi T. L-Theanine alleviates the neuropathological changes induced by PCB (Aroclor 1254) via inhibiting upregulation of inflammatory cytokines and oxidative stress in rat brain[J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2016, 42(3): 99–117.