



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250156
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250156
China Journal of General Surgery, 2025, 34(6):1246-1261.

· 临床研究 ·

基于文献计量学的 γ -氨基丁酸与肝脏相关疾病研究趋势与热点分析

柏志豪¹, 李嘉欣¹, 阳镇², 周宁¹

(1. 湖南师范大学附属第一医院/湖南省人民医院 肝胆外科, 湖南 长沙 410011; 2. 南开大学医学院, 天津 300071)

摘要

背景与目的: γ -氨基丁酸 (GABA) 作为中枢神经系统的主要抑制性神经递质, 近年来被发现与多种肝脏相关疾病 (如肝性脑病、肝硬化、肝细胞癌) 存在密切关联, 其异常表达与认知障碍、神经炎症等病理过程密切相关。尽管已有大量研究探讨 GABA 在肝病神经并发症中的作用机制, 但该领域的整体研究趋势、合作格局与研究热点尚缺乏系统梳理。本研究采用文献计量学方法, 全面揭示 2005—2024 年 GABA 与肝脏相关疾病研究的演进轨迹与热点前沿, 以期为该领域的科研方向规划提供参考。

方法: 在 Web of Science 核心合集数据库中检索 2005—2024 年 GABA 与肝脏相关疾病领域英文文献, 筛选符合条件的文献。采用 VOSviewer、CiteSpace 及 R 包 “bibliometrix” 对国家/地区、机构、作者、期刊等信息进行可视化分析, 同时开展关键词聚类、共被引分析及研究主题演化趋势分析。

结果: 共纳入 237 篇文献, 来自 47 个国家和 456 家机构, 由 1 340 位作者发表在 168 种期刊上。美国与中国在该领域处于主导地位, 英国、意大利等国虽发文量相对较少, 但平均被引次数突出, 显示研究质量优势。西班牙 Centro Investigación Principe Felipe 和 Felipe Vicente 团队在该领域学术影响力显著。Neurochemistry International 与 Hepatology 是核心期刊, 后者以其高影响因子 (12.9) 具有重要地位。关键词聚类分析显示, 当前研究主要集中于 GABA 在肝性脑病神经机制中的调控作用、肝病相关代谢紊乱对神经递质平衡的影响、以 GABA 受体为靶点的药物开发与疗效评估, 以及 GABA 能系统在肝细胞癌发生发展过程中的功能。随着研究的深入, 关键词出现频率呈现多元化趋势, 近年来如 “quality of life” “gene expression” “fatty liver disease” 等词汇的突现反映出研究已从基础机制逐步扩展至生活质量、临床转化及多学科交叉领域。

结论: GABA 与肝脏疾病的关系已成为跨学科研究热点, 研究内容从病理机制向诊疗转化延伸, GABA 在肝性脑病、代谢紊乱与肿瘤进展等疾病中的病理机制和干预策略正成为重要方向。未来研究应关注 GABA 受体亚型的特异功能, 推动精准治疗药物开发, 并进一步探索如肠道菌群-GABA 代谢-肝脑轴等新机制, 以拓展其在神经、代谢和肿瘤等多系统疾病中的潜在应用。

关键词

肝疾病; 肝肿瘤; γ -氨基丁酸; 文献计量学

中图分类号: R575

基金项目: 湖南省临床医疗技术创新引导基金资助项目 (2021SK50913); 湖南省教育厅科学研究基金资助项目 (23B0055)。

收稿日期: 2025-03-20; **修订日期:** 2025-05-20。

作者简介: 柏志豪, 湖南师范大学附属第一医院/湖南省人民医院住院医师, 主要从事肝胆胰外科方面的研究。

通信作者: 阳镇, Email: 1120241030@nankai.edu.cn; 周宁, Email: zhouning565@hunnu.edu.cn

Bibliometric analysis of research trends and hotspots in gamma-aminobutyric acid and liver-related diseases

BAI Zhihao¹, LI Jiaxin¹, YANG Zhen², ZHOU Ning¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University/Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan 410011, China; 2. School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China)

Abstract

Background and Aims: Gamma-aminobutyric acid (GABA), the principal inhibitory neurotransmitter in the central nervous system, has been increasingly recognized in recent years as being closely associated with various liver-related diseases, such as hepatic encephalopathy, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Abnormal GABA expression is strongly linked to pathological processes including cognitive impairment and neuroinflammation. Although numerous studies have investigated the mechanistic roles of GABA in neurological complications of liver disease, a systematic overview of the field's research trends, collaborative networks, and emerging hotspots remains lacking. This study employs bibliometric methods to comprehensively map the evolution and frontier topics in GABA and liver-related disease research from 2005 to 2024, aiming to inform future research planning and resource allocation in this area.

Methods: English-language publications from 2005 to 2024 related to GABA and liver-related diseases were retrieved from the Web of Science Core Collection. Eligible articles were analyzed using VOSviewer, CiteSpace, and the R package "bibliometrix" to visualize and evaluate contributions by countries/regions, institutions, authors, and journals. Additional analyses included keyword clustering, co-citation analysis, and thematic evolution of research topics.

Results: A total of 237 articles were included, contributed by 1 340 authors across 456 institutions in 47 countries, and published in 168 journals. The United States and China are leading contributors in this field. Although countries such as the United Kingdom and Italy had fewer publications, they demonstrated higher average citation counts, indicating strong research quality. Notably, Spain's Centro Investigación Principe Felipe and the research team led by Felipe Vicente exhibited high academic influence. *Neurochemistry International* and *Hepatology* were identified as core journals, with *Hepatology* having the highest impact factor (12.9). Keyword clustering revealed major research focuses including the regulatory role of GABA in the neural mechanisms of hepatic encephalopathy, the impact of liver-related metabolic disorders on neurotransmitter balance, the development and evaluation of GABA receptor-targeted therapeutics, and the function of the GABAergic system in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. As research deepens, the frequency of emerging keywords has diversified, with recent emphasis on terms such as "quality of life," "gene expression," and "fatty liver disease," reflecting a shift from fundamental mechanisms to clinical translation and interdisciplinary integration.

Conclusion: The relationship between GABA and liver diseases has become a focal point of interdisciplinary research. Investigations have expanded from pathological mechanisms to therapeutic applications, with growing interest in GABA's roles in hepatic encephalopathy, metabolic dysregulation, and tumor progression. Future studies should explore the specific functions of GABA receptor subtypes, promote the development of precision-targeted therapies, and investigate novel mechanisms such as the gut microbiota-GABA metabolism-brain-liver axis to broaden the clinical and translational potential of GABA in neurological, metabolic, and oncological contexts.

Key words

Liver Diseases; Liver Neoplasms; gamma-Aminobutyric Acid; Bibliometrics

CLC number: R575

在中枢神经系统中扮演主要抑制性神经递质角色的 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA), 对调节神经元兴奋性以及维持神经网络平衡起着至关重要的作用。肝脏疾病 (如肝性脑病、肝硬化、肝细胞癌等) 患者常伴随 GABA 系统紊乱, 表现为脑内 GABA 水平异常升高、受体表达改变及神经抑制功能增强, 这被认为是肝性脑病认知障碍的关键病理机制之一。随着对肝脏疾病复杂病理机制的深入探究, 人们发现肝脏疾病, 尤其是肝性脑病、肝硬化及其相关并发症, 不仅损害肝脏功能, 还会对中枢神经系统造成严重影响, 引发认知障碍、神经炎症等一系列神经精神症状^[1-3]。鉴于研究人员对 GABA 与肝脏相关疾病之间联系的兴趣日益浓厚, 评估这一研究领域随时间的演变过程变得至关重要。文献计量学作为一种定量分析方法, 能够对科学出版物的影响和趋势进行评估和测量, 为研究动态提供深刻见解, 识别新兴趋势和有影响力的研究成果, 为科学界的资助和政策决策提供重要参考。本研究旨在借助文献计量学分析, 梳理 2005—2024 年期间 GABA 与肝脏相关疾病研究领域的演变趋势、新兴热点以及有影响力成果, 为科研人员提供参考, 助力未来研究方向探索和资源分配决策。

1 资料与方法

1.1 数据来源与筛选策略

本研究借助 Web of Science 核心合集 (Web of Science Core Collection, WoSCC) 这一权威且涵盖多学科高质量学术出版物的综合性数据库, 对 2005—2024 年期间 GABA 与肝脏相关疾病的研究文献进行深入探究。文献检索时间为 2025 年 3 月 10 日。为确保检索策略的全面性与准确性, 本研究进行了系统的检索式验证。首先选取 5 篇已知高影响力文献作为“黄金标准集”来验证查全率, 其次通过增加“liver fibrosis”“MASLD”等 23 个同义词/近义词使查全率从 80% 提升至 100%, 最后通过随机抽样验证查准率。在文献筛选过程中, 笔者仅选取英文出版物, 而且为确保合作网络分析反映稳定学术关系、关键词聚类不受非学术文本干扰以及被引排名排除短期会议报告的虚高引用等, 本研究只聚焦于论著 (article) 和综述 (review) 文章, 而将会议论文、会议摘要、书籍章节等其他

类型文献排除在外, 以保证分析对象的学术严谨性、数据结构的可比性和趋势判断的准确性。文献筛选流程见图 1。在筛选过程中, 以“完整记录和被引文献”以及“纯文本”格式导出了书目信息。收集的数据以文本格式呈现, 包括出版物和被引次数、标题、作者详细信息、机构、国家/地区、关键词以及期刊等, 以便进行后续的文献计量分析。最终的检索方法是通过讨论和相互协商确定的, 文献筛选工作由作者团队合作完成。

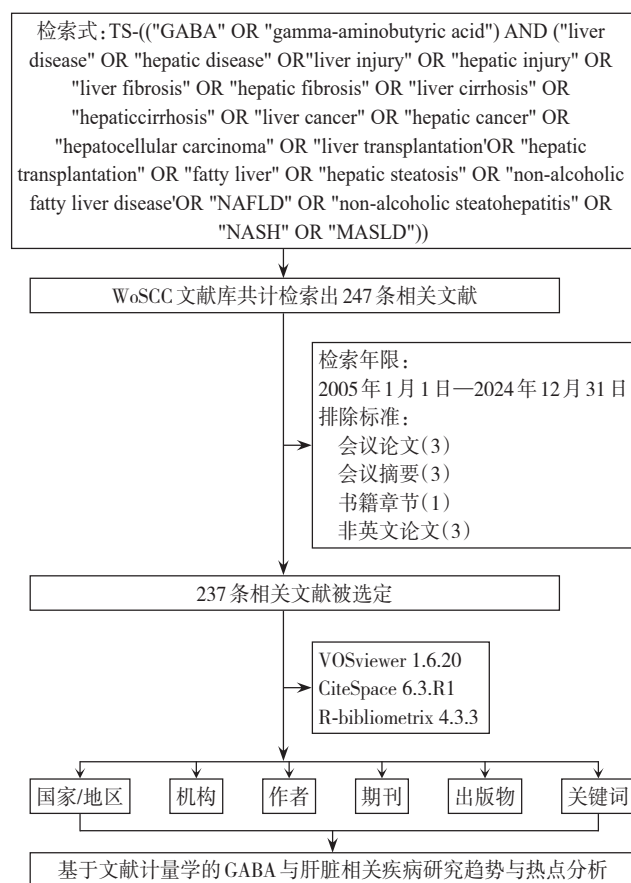


图 1 文献筛选流程

Figure 1 Literature screening process

1.2 数据处理与统计分析

本研究使用的文献计量分析工具有 VOSviewer (版本 1.6.20)、CiteSpace (版本 6.3.R1) 和 R 包“bibliometrix” (版本 4.3.3)。VOSviewer 擅长绘制机构和作者之间的合作关系、合著关系、引用模式、关键词共现网络以及共被引网络, 能够直观地探索学术领域内复杂的合作网络, 深入了解作者、机构和出版物之间的相互联系。使用 CiteSpace 识别关键文献突现, 可以更好地理解新兴趋势和研究热点, 在分析某领域的期刊引用关系时, 通过

双图叠加的方法可以展示不同期刊之间的引用流向,揭示它们在学术交流中的互动模式。而 R 包“bibliometrix”则用于综合文献计量分析,这对于分析和绘制研究产出的全球分布、识别重要趋势和模式以及评估作者、期刊和机构在数据集中的影响力至关重要。

2 结果

2.1 2005—2024 年全球文献发表概述

笔者在 WoSCC 数据库共筛选出 2005—2024 年发表的 237 篇符合纳入标准的文献,以客观、定量

的方式评估其总体发展趋势。在过去的 20 多年中,GABA 与肝脏相关疾病研究领域论文出版量整体呈现上升趋势,尤其在 2011 年后增长较为明显,2022 年达到峰值 24 篇,之后略有波动,但总体仍保持在较高水平。这一趋势得到了图 2 中拟合曲线的支持,调整后的回归系数 (R^2) 为 0.720 1,显示出较为稳定的增长态势。上述发现表明,研究人员对 GABA 与肝脏相关疾病研究的关注度在不断提升,也预示着该领域在未来的发展前景和临床应用转化方面蕴含着巨大的潜力,相关研究成果正在不断地积累和丰富。

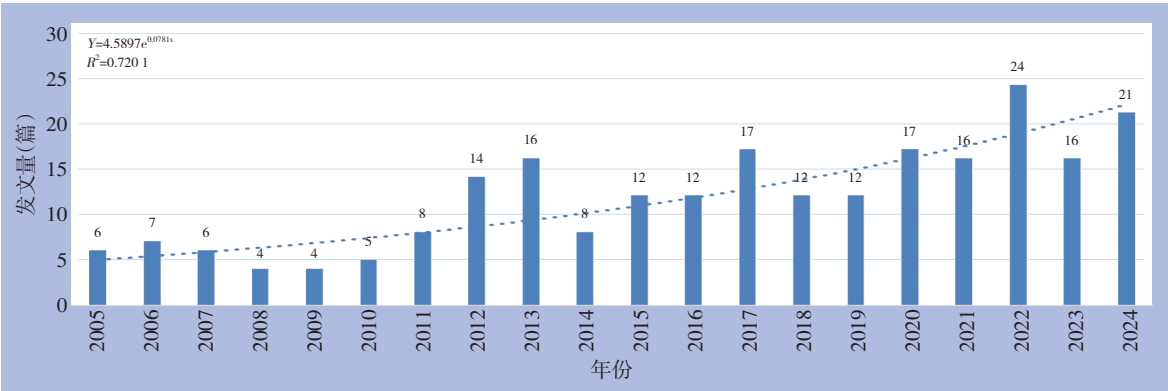


图2 2005—2024 年 GABA 与肝脏相关疾病研究领域发文量与文献发表趋势
Figure 2 Publication volume and trends in GABA and liver-related disease research from 2005 to 2024

2.2 国家分析

2005—2024 年,全球共有 47 个国家/地区的研究人员参与了 GABA 与肝脏相关疾病的研究,不同国家在该领域的表现存在明显差异。表 1 呈现了基于出版物数量的前 10 位国家/地区,涵盖了发文频次、百分比、总被引用次数及平均被引用次数等信息。美国凭借 68 篇出版物占据首位,总被引次数高达 2 344,平均被引用次数为 34.47。中国以 59 篇出版物紧随其后,总被引次数为 989,平均被引用 16.76 次。中美两国构成了该研究领域的“第一阵营”。值得注意的是,尽管英国的发文数量仅为 12 篇,位居第七,但其平均被引用次数却高达 51.00,这充分彰显了其研究成果的高质量和强大的影响力。如图 3 所示,国家合作地图清晰地表明,该领域的国际合作主要集中在北美、东亚和西欧地区,而这些区域也正是该领域主要贡献国家的所在地,这有力地证明了国际合作对于提升研究产出和影响力的重要推动作用。通过

VOSviewer 的国家可视化地图(图 4A),中国和美国在该研究领域的核心地位得以直观呈现,并且两国与意大利、日本等国的紧密合作关系也清晰可见,这进一步凸显了这些国家在该领域的关键作用。图 4B 则提供了动态的可视化分析,清晰地展示了各国随时间变化的研究趋势和合作模式。从中可以看出,在 GABA 与肝脏相关疾病研究的前沿领域,中国学者的贡献尤为突出,而其他国家的学者则在近几年开始了新的研究探索。这不仅表明中国在该领域的研究数量众多,而且在研究的前沿性方面也具有一定的优势,不断推动着研究边界的拓展。图 5 显示,中国和美国在单国研究和多国合作研究方面均表现卓越,发文数量远远领先于其他国家。其中,中国在单国研究方面尤为突出,而美国则在多国合作研究方面表现强劲。其他国家如西班牙、意大利、加拿大等也拥有一定的发文量,但相对较少。这种分布情况反映了各国在该领域的研究活跃度和国际合作程度存在

差异。总体而言，该领域的研究格局呈现出美国和中国双核驱动的特点，各国的研究密度与合作程度虽然不均衡，但相互关联且随时间呈现出动态变化的趋势。

表 1 2005—2024 年 GABA 与肝脏相关疾病研究领域出版物数量前 10 的国家/地区

Table 1 Top 10 countries/regions by number of publications in GABA and liver-related disease research (2005–2024)

排名	国家	发文频次	百分比(%) ¹⁾	总被引次数	平均被引次数
1	美国	68	28.69	2 344	34.47
2	中国	59	24.89	989	16.76
3	意大利	18	7.59	886	49.22
4	西班牙	16	6.75	724	45.25
5	加拿大	15	6.33	384	25.60
6	德国	15	6.33	368	24.53
7	英国	12	5.06	612	51.00
8	日本	12	5.06	247	20.58
9	澳大利亚	10	4.22	273	27.30
10	印度	9	3.80	88	9.78

注：1) 发文量前 10 的国家发文量占总发文量的百分比

Note: 1) The top 10 countries by publication volume account for the percentage of the total publications

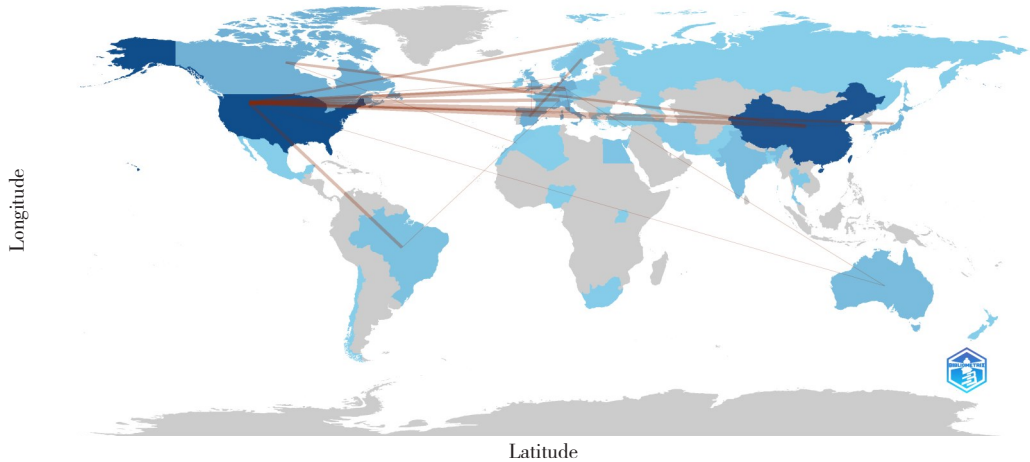


图 3 全球 GABA 与肝脏相关疾病研究领域国家合作地图

Figure 3 Global collaboration map of countries in the research field of GABA and liver-related diseases

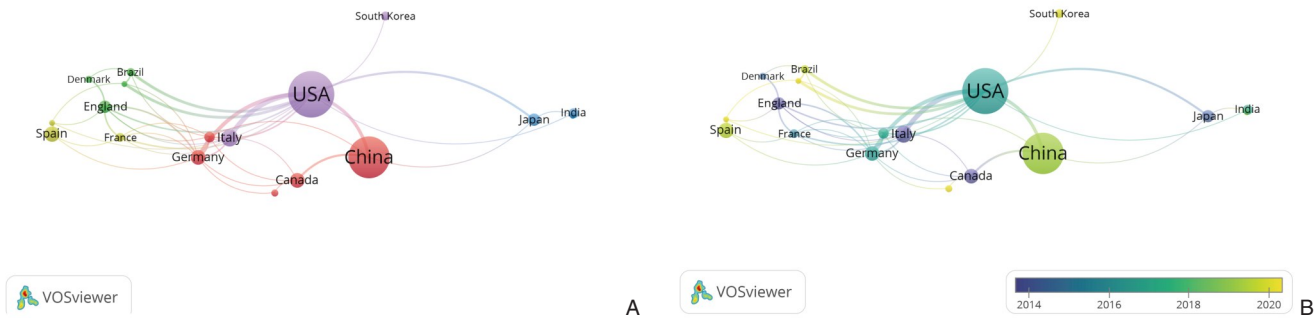


图 4 GABA 与肝脏相关疾病研究领域国家/地区合作可视化分析 A：网络可视化；B：时间叠加可视化

Figure 4 Visualization analysis of country/region collaboration in the research field of GABA and liver-related diseases

A: Network visualization; B: Overlay visualization by time

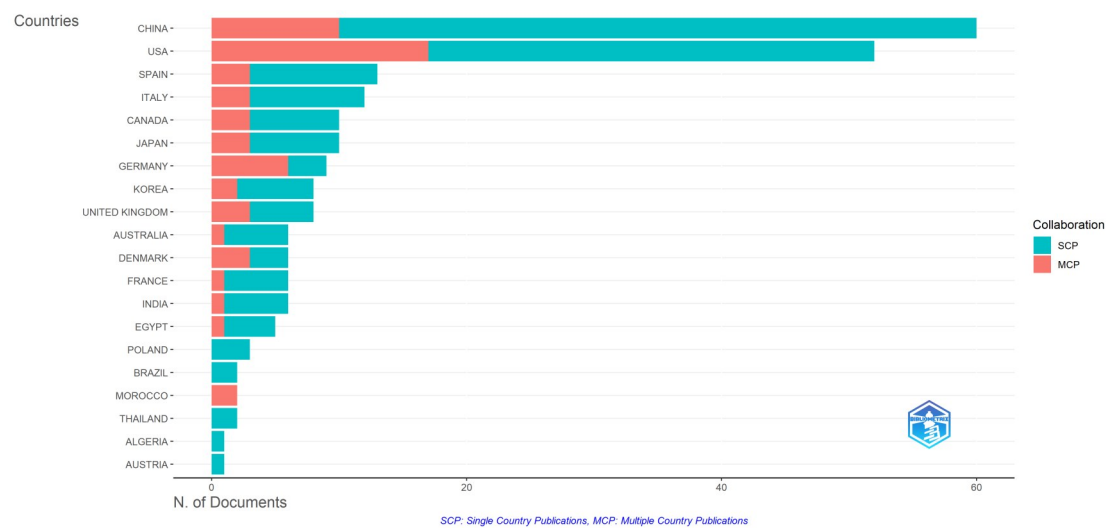


图5 全球科研合作文献分布分析

Figure 5 Global distribution analysis of scientific collaboration publications

2.3 机构分析

国际上，GABA 与肝脏相关疾病研究涉及了 456 家机构，其中有 35 个机构的论文发表数量超过 3 篇。表 2 展示了在 GABA 与肝脏相关疾病研究领域贡献最大的前 10 个机构。西班牙的 Centro Investigación Principe Felipe 以 12 篇文献和 637 次被引用处于领先地位，美国的 Northwestern University 发文量为 9 篇，位居第二，而美国的 Brown University 和意大利的 Università Cattolica del Sacro Cuore 则以 7 篇文献紧随其后；此外，尽管 University College London 仅发表了 4 篇文献，但其 218 次引用显示了这一机构发表的论文在这一领域具有较高的学术影响力。图 6A 借助 VOSviewer 展示了合作网络的可视化结果，节点的尺寸直观呈现

了各机构的发文数量以及被引用情况，节点间的连线粗细标志着合作的紧密程度，而不同颜色的聚类则清晰地勾勒出各机构间复杂且多样的合作关系。整体来看，该领域内各机构之间的合作频率相对较低，尚未形成高效且广泛的合作网络，后续还需进一步强化合作，以促进知识共享与协同创新，推动研究向纵深发展。从图 6B 可以看出 Brown University 和 Université de Montréal 早期即投入该领域，而 Centro Investigación Principe Felipe 和 Northwestern University 则在近年来发文量骤增，代表了当前该领域的研究前沿。总体来看，这些发现不仅展示了各机构在推动该领域研究中的学术地位，也反映了国际合作网络的动态演变，为未来深入探索提供了坚实的数据支持。

表 2 2005—2024 年 GABA 与肝脏相关疾病研究领域出版物数量前 10 的机构

Table 2 Top 10 institutions by number of publications in the research field of GABA and liver-related diseases (2005–2024)

排名	机构	发文频次	国家	总被引次数
1	Centro Investigación Principe Felipe	12	西班牙	637
2	Northwestern University	9	美国	107
3	Brown University	7	美国	412
4	Università Cattolica del Sacro Cuore	7	意大利	420
5	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	5	德国	17
6	Kyoto University	5	日本	76
7	University of Copenhagen	5	美国	175
8	University of Manitoba	5	加拿大	75
9	Shandong University	4	中国	71
10	University College London	4	英国	218

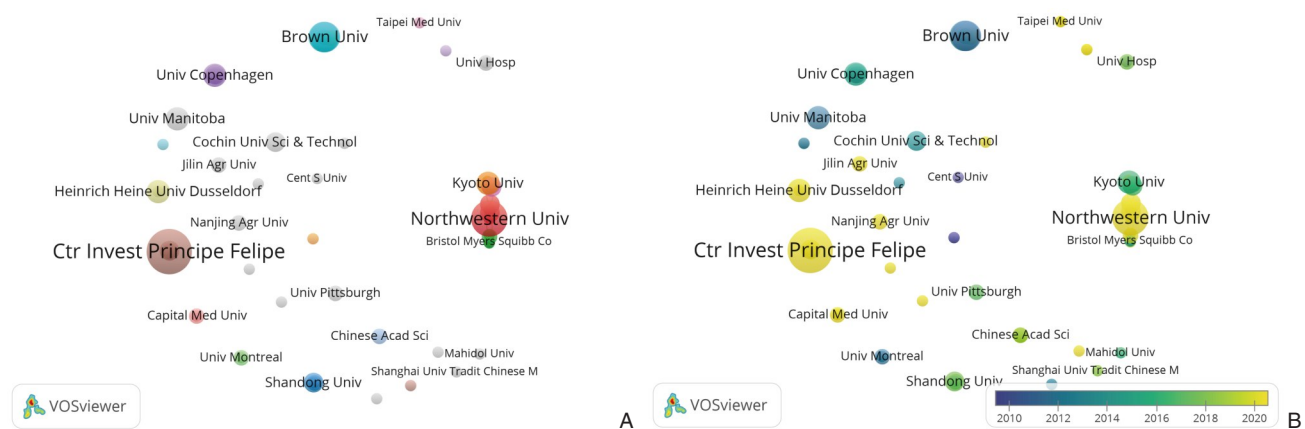


图6 GABA与肝脏相关疾病研究领域机构合作可视化分析 A: 网络可视化; B: 时间叠加可视化

Figure 6 Visualization analysis of institutional collaboration in the research field of GABA and liver-related diseases

A: Network Visualization; B: Overlay Visualization by Time

2.4 作者分析

共有 1 340 位作者参与并发表了 GABA 与肝脏相关疾病研究的论文，其中发文量在 3 篇及以上的作者有 37 位。表 3 展示该领域发文量前 10 的作者/团队，其中以 Felipe Vicente 团队（13 篇文章）位居首位，其次是 Llansola Marta 团队（11 篇文章）和 Montoliu Carmina 团队（6 篇文章）。值得注意的是，Cabrera-Pastor Andrea 团队发表的论文虽然只有 3 篇，但其平均被引次数最多，平均为 82.67 次。本研究发现，Felipo Vicente 团队（总被引 669 次）和 Llansola Marta 团队（总被引 389 次）的总被引次数位列前列，表明该团队的科研成果在 GABA 与肝脏相关疾病研究领域得到广泛认可。研究人员之间的合作网络如图 7A 所示，该领域研究人员之间的合作主要存在于高影响团队，如 Felipo Vicente 和 Llansola Marta 团队，每个聚类都与 1~2 位频繁发表论文的多产作者密切相关，说明这些高影响团队引领了这一领域的研究工作。进一步，笔者对主要研究团队发表情况进行时间线形式的展示，如图 7B 所示，Felipo Vicente 团队和 Llansola Marta 团队

在 2014 年左右开始进行本领域的研究工作，并保持持续的研究产出和较高影响力。

表 3 2005—2024 年 GABA 与肝脏相关疾病研究领域出版物数量前 10 的作者/团队

Table 3 Top 10 authors/research teams by number of publications in the research field of GABA and liver-related diseases (2005–2024)

排名	作者/团队	发文频次	关联值 ¹⁾	总被引次数
1	Felipo Vicente	13	17	669
2	Llansola Marta	11	17	389
3	Montoliu Carmina	6	14	205
4	Arenas Yaiza M	4	10	112
5	Backstrom Torbjorn	4	10	87
6	Doverskog Magnus	4	10	87
7	Malaguarnera Michele	4	11	245
8	Agusti Ana	3	11	219
9	Balzano Tiziano	3	11	168
10	Cabrera-Pastor Andrea	3	11	248

注：1) 关联值指该组织/团队与其他团队建立的合作关系，关联值越大，说明构建的合作关系越多，在这一领域的研究中越发挥核心作用

Note: 1) Link strength refers to the collaborative relationships established by the organization/team with other teams; a higher link strength indicates more collaborations and a more central role in research within this field

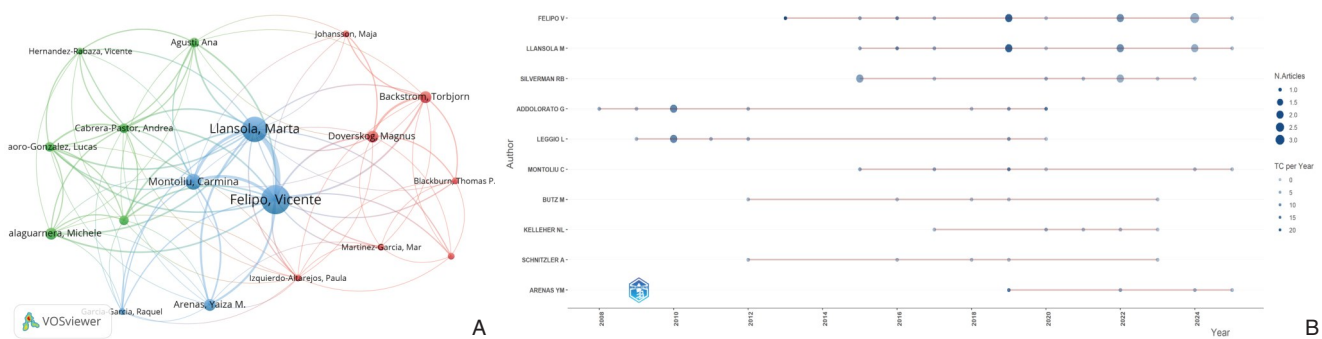


图7 GABA与肝脏相关疾病研究领域作者分析 A: 作者合作分析的网络可视化; B: 不同时期GABA与肝脏相关疾病研究领域作者出版物产量

Figure 7 Author analysis in the research field of GABA and liver-related diseases A: Network visualization of author collaboration analysis; B: Publication output of authors in the field of GABA and liver-related diseases across different time periods

2.5 期刊分析

在GABA与肝脏相关疾病的研究领域,共有168种学术期刊参与其中,其中有18家期刊的发文量在3篇以上。表4展示了排名前10位的期刊,涵盖了发文频次、影响因子(IF)以及总被引次数等信息。*Neurochemistry International*以刊发6篇相关论文和总被引200次而脱颖而出,其中*Hepatology*的

IF最高(12.9),其次是*Life Sciences*(5.2)。图8A展示了*International Journal of Molecular Sciences*在GABA与肝脏相关疾病研究领域处于前沿地位。图8B用橙色和绿色线条描绘了两个主要的引用路径。通过这些路径,观察到发表在分子/生物学/遗传学上的文献主要被发表在分子/生物学/免疫学和医学/医学/临床杂志上的研究人员引用。

表4 2005—2024年GABA与肝脏相关疾病研究领域出版物数量前10的期刊

Table 4 Top 10 journals by number of publications in the research field of GABA and liver-related diseases (2005–2024)

排名	期刊	发文频次	IF(2023—2024年)	总被引次数
1	<i>International Journal of Molecular Sciences</i>	6	4.9	81
2	<i>Neurochemistry International</i>	6	4.4	200
3	<i>Digestive Diseases and Sciences</i>	5	2.5	37
4	<i>Life Sciences</i>	4	5.2	95
5	<i>American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology</i>	3	3.9	137
6	<i>CNS Neuroscience & Therapeutics</i>	3	4.8	76
7	<i>Frontiers in Pharmacology</i>	3	4.4	67
8	<i>Hepatology</i>	3	12.9	139
9	<i>Metabolic Brain Disease</i>	3	3.2	90
10	<i>World Journal of Gastroenterology</i>	3	4.3	93

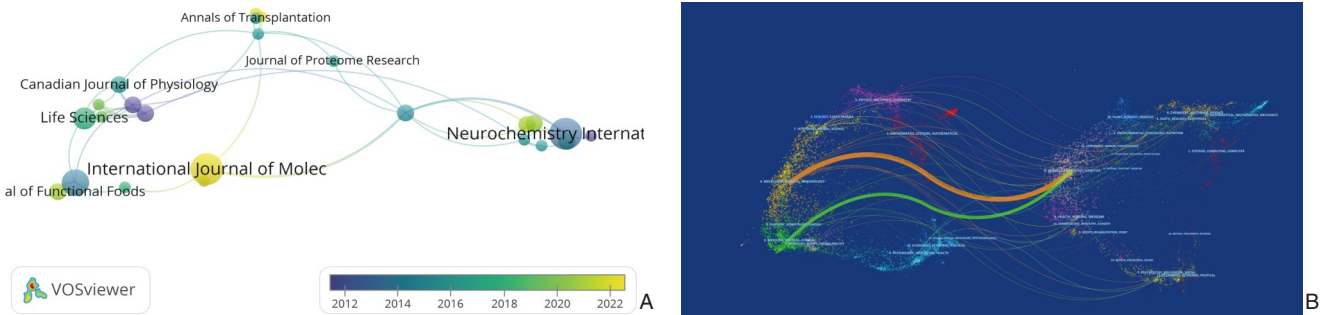


图8 GABA与肝脏相关疾病研究领域期刊合作分析 A: 时间叠加可视化; B: 全球科研领域学科交叉分析图谱

Figure 8 Journal collaboration analysis in the research field of GABA and liver-related diseases A: Overlay visualization by time; B: Global disciplinary cross-analysis map of scientific research fields

2.6 出版物引用和共被引分析

共有 146 篇文章的被引次数超过 10 次。表 5 列出了被引用次数最多的前 10 篇文献。这篇题为“*Hepatic encephalopathy: effects of liver failure on brain function*”的论文以其突出的学术价值和影响力，获得了高达 280 次的被引频次，位居榜首。紧随其后的是题为“*Betaine chemistry, roles, and potential use in liver disease*”的论文，该论文共获得 174 次引用。排名第三的是题为“*The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation*”的论文，其引用次数为 170 次。此外，根据 VOSviewer 的分析，图 9A 显示了共同引用的参考文献，提供了最具影响力的论文概览。在学术研究领域，引文突现是评估学者在该领域引起兴趣程度的重要指标之一。本研究运用 CiteSpace 软件对相关文献进行分析，精准识别出了

引文突现最强的前 20 篇参考文献，并以可视化图表（图 9B）的形式呈现了这些文献的引文突现持续时间。从分析结果来看，题为“*Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study*”的文章在引文突现强度上独占鳌头，其突现强度值为 4.49，远超其他文献，显示出该研究在相关领域较高的关注度和影响力。此外，另一篇名为“*GABA, γ -aminobutyric acid, protects against severe liver injury*”的文献 2022—2024 年持续引发高频率的引用，这表明其研究内容在 GABA 与肝脏相关疾病的研究领域内始终处于热点位置，持续受到学者的广泛关注和高度认可，为该领域的深入研究提供了重要的理论基础和参考依据，推动了相关研究的不断前行。

表 5 2005—2024 年 GABA 与肝脏相关疾病研究领域被引次数前 10 的期刊
Table 5 Top 10 journals by citation count in the research field of GABA and liver-related diseases (2005–2024)

排名	文章题目	第一作者	期刊	总被引 次数	发表 年份
1	<i>Hepatic encephalopathy: effects of liver failure on brain function</i>	Felipo Vicente	<i>Nature Reviews Neuroscience</i>	280	2013
2	<i>Betaine chemistry, roles, and potential use in liver disease</i>	Day Christopher R	<i>Biochimica Et Biophysica Acta-General Subjects</i>	174	2016
3	<i>The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation</i>	Shawcross D	<i>Cellular and Molecular Life Sciences</i>	170	2005
4	<i>Manganese and the brain</i>	Tuschl Karin	<i>Metal Related Neurodegenerative Disease</i>	155	2013
5	<i>GABA's control of stem and cancer cell proliferation in adult neural and peripheral niches</i>	Young Stephanie Z	<i>Physiology</i>	127	2009
6	<i>Isoniazid: metabolic aspects and toxicological correlates</i>	Preziosi Paolo	<i>Current Drug Metabolism</i>	116	2007
7	<i>Hyperammonemia induces glial activation, neuroinflammation and alters neurotransmitter receptors in hippocampus, impairing spatial learning: reversal by sulforaphane</i>	Hernández-Rabaza	<i>Journal of Neuroinflammation</i>	112	2016
8	<i>Effectiveness and safety of baclofen in the treatment of alcohol dependent patients</i>	Leggio Lorenzo	<i>Cns & Neurological Disorders-Drug Targets</i>	96	2010
9	<i>Baclofen in the treatment of alcohol dependence with or without liver disease: multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial</i>	Morley Kirsten C	<i>British Journal of Psychiatry</i>	94	2018
10	<i>Ornithine aminotransferase, an important glutamate-metabolizing enzyme at the crossroads of multiple metabolic pathways</i>	Ginguay Antonin	<i>Biology-Basel</i>	93	2017

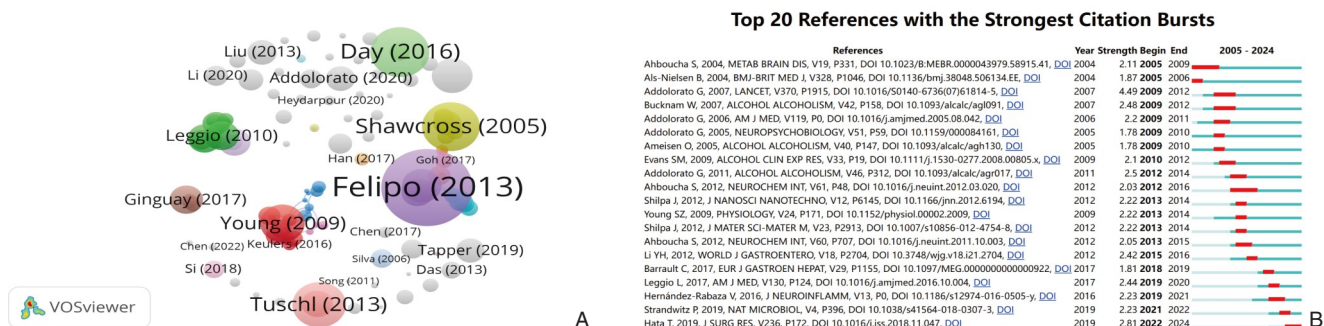


图9 GABA与肝脏相关疾病研究领域论文引用与被引用分析 A: 网络可视化; B: 引用突现最强的前20篇出版物

Figure 9 Citation and co-citation analysis in the research field of GABA and liver-related diseases A: Network visualization; B: Top 20 publications with the strongest citation bursts

2.7 关键词聚类与趋势主题分析

图10A展示了GABA与肝脏相关疾病研究的关键词共现网络,通过不同颜色和布局清晰地划分研究主题的聚类结构。在关键词共现网络中,“gamma-aminobutyric acid”位于中心,作为核心节点与众多周围关键词紧密相连,构成了多个研究方向的聚类。其中,绿色节点聚类主要集中在肝脏疾病领域,尤其是肝性脑病的基础研究方面。该聚类涵盖了“hepatic encephalopathy”“liver disease”“brain”“glutamine”以及“glutamate”等关键词,凸显了GABA在肝性脑病的发病机制以及神经递质调控等基础研究里占据着举足轻重的地位。黄色节点聚类主要集中在研究肝脏疾病引发的系统性代谢紊乱及其对患者神经功能和生活质量的影响,涉及肝脏疾病的代谢、细胞机制等方面的研究,如“metabolism”“mechanisms”和“quality of life”等关键词,展示了GABA在肝脏疾病代谢调控等分子机制层面的研究进展。蓝色节点聚类聚焦于GABA受体相关研究及药物研发,主要探索以GABA受体为靶点的药物研发与临床转化,包括“GABA B receptor”“baclofen”“efficacy”“safety”等关键词,突出了GABA受体作为药物靶点在肝脏疾病治疗中的潜力与应用前景。此外,红色节点聚类则侧重于GABA与肝脏疾病的基础生物学机制,揭示GABA能系统在肝癌发生发展中的作用,涵盖“hepatocellular carcinoma”“expression”“activation”和“in-vitro”等关键词,体现了对GABA在肝脏疾病特别是肝细胞癌的分子机制领域的研究关注。图10B以词云的形式直观呈现了GABA与肝脏相关疾病研究中关键词的出现频率和重要性。“gamma-aminobutyric acid”占据视觉中心,

凸显其核心地位。在其周围,“hepatic encephalopathy”“hepatocellular carcinoma”等关键词在字体大小上仅次于核心关键词,展现出它们在研究中的高频出现率和重要性。这些关键词与图10A的聚类结果相互呼应,进一步凸显了GABA在肝性脑病、肝细胞癌等肝脏疾病中的关键作用,以及相关基因表达调控、脑肝交互等研究热点。

图10C展示了GABA与肝脏相关疾病研究中关键词随时间的变化趋势,清晰地展现了研究主题的演进过程。2006—2010年期间,研究主要集中在“GABA”“liver-disease”“brain”等基础关联探索,处于研究的起步阶段,关注GABA与肝脏疾病之间的初步联系。2011—2014年,“hepatic encephalopathy”“gamma-aminobutyric acid”“cirrhosis”等关键词出现频率上升,表明研究逐渐深入到肝性脑病、肝硬化等具体疾病领域,动物实验和细胞模型研究增多。2015—2018年,“hepatocellular carcinoma”“expression”“activation”“proliferation”等关键词的出现,显示出研究进一步拓展到肝细胞癌,关注GABA在肿瘤发生、发展过程中的基因表达调控、信号通路激活及细胞增殖等方面的作用。2019—2022年,“double-blind”“efficacy”“safety”“baclofen”以及“GABA B receptor”等关键词的出现频率显著增多。这一现象表明了GABA与肝脏相关疾病研究领域中,临床研究的力度不断加强。研究者们愈发重视通过严谨的双盲试验来科学评估GABA相关药物在实际应用中的疗效与安全性,同时深入探索GABA B受体在肝脏疾病治疗中作为关键靶点的潜力与价值。从2023年起,研究关键词呈现出更为丰富的多样

性。诸如“quality of life”“gene expression”“mice”“fatty liver disease”“acid”“survival”“tnf-alpha”“cognitive impairment”“GABA A receptors”“regeneration”“cerebral-cortex”“suppression”“acute liver failure”以及“withdrawal syndrome”等关键词纷纷涌现。这充分体现了该研究领域的多元化发展趋势。当前的研究工作不仅持续关注肝脏疾病的治疗效果以及患者的生活质量，还将视角拓展至基因表达的调控机制、新型动物模型的建立与

应用、脂肪肝等特定疾病类型的深入探究，以及炎症因子的作用、认知障碍的成因与表现、受体亚型的功能与应用、肝脏再生的潜力与机制、大脑皮层功能的关联、疾病抑制的策略与方法、急性肝衰竭的救治以及戒断综合征的处理等多个前沿热点方向。这种广泛而深入的研究布局，清晰地反映了GABA在肝脏疾病研究中不断拓展的深度和广度，同时也彰显了该领域与其他多学科之间日益紧密的交叉融合态势。

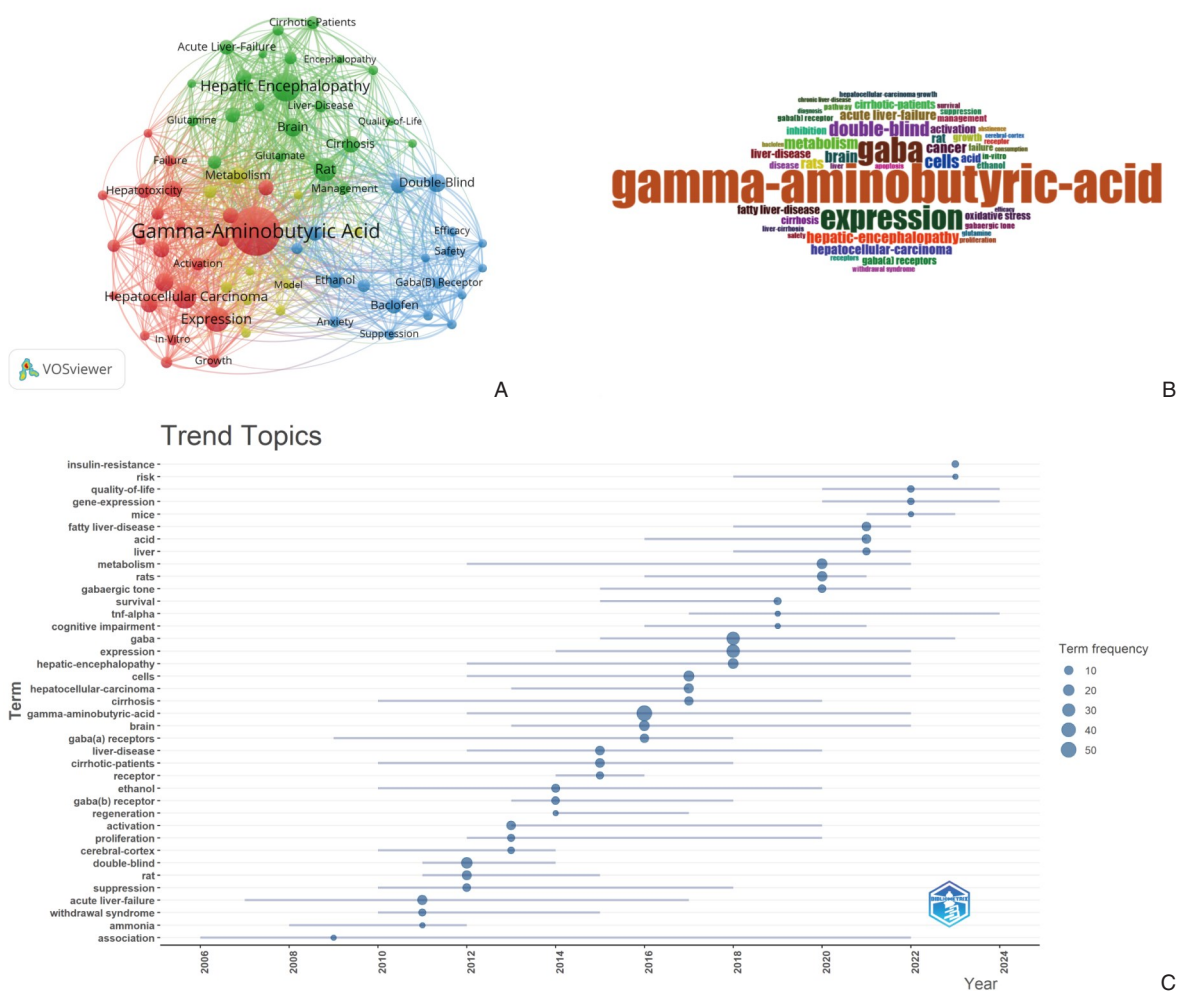


图10 GABA与肝脏相关疾病研究关键词分析

A: 网络可视化; B: 词云图; C: 趋势主题

Figure 10 Keyword analysis in the research field of GABA and liver-related diseases

A: Network visualization; B: Word cloud; C: Trending topics

3 讨论

3.1 总体情况概述

2005—2024年，全球对GABA与肝脏相关疾病的研究发展迅速，相关学术出版物数量显著上升，显示学术界对该领域的持续关注。约有47个国家

和地区参与了这一领域的研究。美国处于领先地位，发表了68篇相关论文，总被引次数高达2 344次，平均每篇论文被引34.47次，这不仅体现了美国在该领域的高产出，也反映了其研究成果的高质量 and 广泛影响力。这一卓越表现源于多方面因素：美国拥有全球领先的研究型大学和医疗机构（如

Northwestern University 和 Brown University), 这些机构在神经科学和肝病交叉领域布局早、投入大; 国立卫生研究院等资助机构长期支持基础向转化的研究; 其次, 完善的临床研究体系促进了多中心合作和数据共享; 此外, 英语作为科学交流的通用语言也提升了美国研究成果的国际能见度。中国紧随其后, 发表了 59 篇相关论文, 为该领域的研究注入了重要力量。跨国合作在推动该领域研究深入方面起到了关键作用。主要的科研合作网络集中在北美、东亚和西欧, 这些地区的跨国合作促进了研究资源的共享和多元视角的交流, 然而这些地区的研究重点存在差异性, 北美地区主要聚焦 GABA 受体靶向治疗和肝性脑病的分子机制, 东亚地区则侧重微生物组-肠-脑轴和临床转化, 而欧洲更偏向高氨血症与 GABA 能神经传递的机制研究。造成这些差异的原因则主要与资助重点、临床资源和技术平台有关, 例如北美地区有大型肝性脑病患者队列, 东亚地区则是肝癌高发区, 欧洲地区是多中心肝移植数据库, 从而造成不同国家/地区研究重点的差异。在机构层面, 西班牙的 Centro Investigación Principe Felipe 表现突出, 发表了 12 篇相关文献, 被引用 637 次。美国的 Northwestern University 和 Brown University 以及意大利的 Università Cattolica del Sacro Cuore 等机构也发表了多篇高质量的研究论文。尽管 University College London 仅发表了 4 篇论文, 但凭借 218 次的高被引次数, 显示了其研究成果的深度和高质量。在作者方面, Felipe Vicente 团队发表了 13 篇文章, 居首位; Llansola Marta 团队和 Montoliu Carmina 团队也发表了大量有价值的研究成果。Cabrera-Pastor Andrea 团队虽然发文量较少, 但平均被引次数高, 表明其研究成果在学术界具有很高的认可度。期刊方面, *Neurochemistry International* 发表了 6 篇相关论文, 总被引 200 次, 成为该领域的重要发表平台。*Hepatology* 以 12.9 的 IF 成为该领域最具影响力的期刊之一。被引用最多的前 10 篇文献中, 题为“*Hepatic encephalopathy: effects of liver failure on brain function*”的论文被引用 280 次, 显示了其在该领域的经典地位。关键词聚类与趋势主题分析揭示了该领域的研究热点, 主要包括肝性脑病、肝细胞癌、GABA 受体和代谢调控等方向。近年来, “quality of life” “gene expression” “mice” “fatty liver disease” 等关键词的出现频率增加, 反映了研究的

多元化趋势, 学术界开始更加关注肝脏疾病对患者生活质量的影响、基因表达调控机制、动物模型研究以及脂肪肝等疾病类型, 为未来的研究提供了广阔的探索空间。总之, GABA 与肝脏相关疾病研究领域的兴起和发展离不开多个国家、有影响力的机构、多产作者和著名期刊的共同努力。该领域的研究重点在于深入探讨 GABA 在肝脏疾病中的作用机制, 以期为肝脏疾病的治疗提供新的策略和靶点。未来, 随着研究的不断深入和拓展, 国际和国内科研人员之间的合作将变得更加重要, 这将有助于推动该领域研究向更高水平迈进, 为人类健康事业做出更大的贡献。

3.2 关键词聚类: 研究现状及热点分析

与 GABA 和肝脏相关疾病研究相关的关键词共现网络可分为四个主要聚类, 反映了不同的研究主题: 绿色聚类在 GABA 与肝脏相关疾病的研究中尤为突出, 涵盖了“hepatic encephalopathy” “brain” “glutamine” “glutamate” 等关键词, 彰显了学界对 GABA 与肝性脑病神经机制关联的浓厚兴趣。研究^[2,4]证实, 肝性脑病患者大脑中 GABA 含量上升, 与神经炎症相互作用, 加重认知缺陷。例如, 相关研究发现, 肝性脑病患者脑脊液中的 GABA 含量显著高于健康对照组, 且其水平与患者认知功能评分呈负相关。动物实验也表明, 在高氨环境下, GABA 合成酶的表达上调, 促使 GABA 释放增加, 神经元兴奋性降低^[5-6]。此外, 研究^[7-8]还发现, 肝性脑病患者大脑中谷氨酰胺和谷氨酸的代谢异常, 进一步扰乱了 GABA 的合成与释放, 影响神经递质平衡。当前, 这一方向的研究热点聚焦于肝性脑病中 GABA 受体亚型的作用机制, 如 GABA A 受体对神经元兴奋性的调节作用, 以及 GABA B 受体在神经保护方面的潜力^[9-11]。例如, 有研究^[12]发现, 在动物模型中, GABA B 受体激动剂能够显著改善肝性脑病引发的认知障碍, 且不影响正常神经功能, 为肝性脑病治疗开辟了新路径。此外, 开发新型 GABA 受体调节剂作为肝性脑病治疗药物也成为研究热点, 旨在通过精准调控 GABA 信号通路来改善肝性脑病症状。一项基于动物实验的研究^[13]表明, 特定的 GABA A 受体调节剂能够有效减少神经炎症, 改善肝性脑病模型的认知功能, 且具有良好的安全性。

黄色聚类以 GABA 与肝病代谢紊乱及神经递质平衡为中心, 相关术语如“metabolism” “mechanisms”

和“quality of life”突出了对代谢变化影响神经递质平衡及其对肝脏疾病贡献的研究重点。这一聚类强调了越来越多的研究探讨代谢紊乱如何扰乱GABA能信号传导,进而影响神经功能。在轻微肝性脑病(MHE)中,高氨血症改变大脑谷氨酸和GABA平衡,引发认知障碍^[14]。研究^[2,15]发现,氨和锰相互作用,进一步扰乱GABA能信号传导,导致神经功能衰退。代谢组学研究^[16]显示,MHE患者血浆中谷氨酸和GABA比例失衡,且与疾病严重程度相关。此外,研究^[17-18]还发现,肝脏疾病患者的代谢紊乱不仅影响神经递质平衡,还与患者的生活质量显著相关,包括情绪障碍和日常活动能力的下降。目前研究热点集中在代谢组学和神经影像学技术的深入应用。通过分析患者血液和脑脊液中的代谢物,寻找与GABA代谢相关的生物标志物,为早期诊断和治疗提供依据^[19]。同时,研究新型代谢调节药物对GABA能系统的影响,探索改善神经功能的新途径。例如,基于代谢组学的研究发现,MHE患者血浆中某些氨基酸代谢产物与GABA代谢密切相关,可作为潜在生物标志物^[20-21]。另有研究^[20]则发现,新型代谢调节药物能通过调节谷氨酸-GABA循环,改善MHE动物模型的认知功能,且在临床前研究中显示出良好的安全性和有效性。

蓝色聚类强调了GABA与肝脏疾病治疗策略,关键词如“double-blind”“efficacy”“safety”和“GABA B receptor”代表了这一主题。这些术语突出对新型治疗策略的研究,特别是通过调节GABA能系统来改善肝脏疾病相关神经系统症状。益生菌在调节GABA神经传递、改善肝病相关神经系统症状方面显示出潜力^[22-23]。例如,一项动物实验^[23]发现,在特定益生菌干预后,高氨血症模型大鼠大脑中GABA水平恢复正常,神经炎症标志物下降,运动协调能力改善。此外,细胞外囊泡(EV)在治疗肝病认知障碍方面具有前景,源自间充质干细胞的EV可通过减少神经炎症和恢复神经递质平衡改善认知功能。研究^[23]证实,MSC-EV治疗能显著改善肝损伤动物的认知功能,且效果与EV中TGF- β 含量相关。目前这一方向的研究热点聚焦于开发基于益生菌和细胞外囊泡的新型治疗产品。研究如何优化益生菌菌株筛选和组合,提高其对GABA能系统的调节效果。同时,深入探究细胞外囊泡的制备工艺和递送机制,提高其在肝

脏疾病治疗中的靶向性和有效性,为临床应用奠定基础。例如,一项研究^[24]通过比较不同益生菌菌株对GABA能系统的影响,筛选出对肝病认知障碍改善效果最佳的组合。另一项研究^[25]则优化了MSC-EV的制备工艺,提高了其在体内的稳定性和递送效率,为临床转化提供了技术支持。此外,研究还关注这些新型治疗策略在临床试验中的安全性和有效性,为未来的临床应用提供依据。

红色聚类聚焦于GABA与肝脏疾病之间的基础生物学机制,包括“hepatocellular carcinoma”“expression”“activation”和“in-vitro”等关键词。这些术语反映了对GABA在肝脏疾病细胞和分子机制层面作用的研究关注。研究^[26]表明,GABA能系统在调节肝脏细胞代谢和增殖方面发挥重要作用,特别是在肝细胞癌中,GABA受体的表达和激活与肿瘤细胞的增殖和侵袭能力相关。例如,一项体外实验^[27]发现,GABA B受体的激活能够促进肝细胞癌细胞的增殖和迁移,且这种作用通过特定的信号通路实现。此外,研究^[28]还发现,GABA能系统的异常表达与肝脏纤维化和肝硬化的进展密切相关,影响肝脏的结构和功能。目前研究热点集中在探索GABA信号通路在肝脏疾病代谢调控和肿瘤发生发展中的具体机制。例如,一项研究^[29]发现,GABA能系统的激活可调节肝脏细胞的糖代谢和脂质代谢,影响肝脏疾病的发展。另有研究则揭示了GABA受体在肝细胞癌细胞增殖和侵袭中的信号转导机制^[30-31],为开发针对肝细胞癌的新型治疗策略提供了理论依据。此外,研究还关注GABA能系统与其他信号通路的交互作用,如与炎症信号通路的相互影响^[2],进一步揭示其在肝脏疾病中的复杂作用机制。

综上所述,目前针对GABA与肝脏相关疾病的研究涵盖多个领域,如肝性脑病、代谢紊乱、治疗策略以及肝脏疾病的基础生物学机制等。借助文献计量学分析,各研究方向的现状和热点得以全面呈现,为后续研究提供重要参考。未来研究应着重深入探索GABA在肝脏疾病中的作用机制,积极开发基于GABA信号通路的新诊断和治疗方法,以推动肝脏疾病研究的进一步发展。

3.3 主题趋势:研究趋势及前沿分析

自2016年起,学术界对GABA在肝脏疾病神经机制中的作用愈发关注。“gamma-aminobutyric acid”“GABA”和“hepatic encephalopathy”等关键

词的频繁出现,凸显了这一研究趋势。研究显示,肝性脑病患者大脑中的GABA水平出现异常升高,与神经炎症相互作用,导致认知功能障碍加重^[32]。这表明GABA在肝性脑病的神经病理机制中发挥着关键作用。肝功能障碍引发的代谢变化,可能诱发大脑中GABA系统的改变,进而影响神经功能。目前的研究成果表明,调节GABA信号通路是管理肝性脑病认知障碍的重要治疗靶点。2020年开始的“quality of life”和“gene expression”突现代表了对肝脏疾病患者生活质量影响及基因层面机制研究的新兴领域,特别是在理解GABA相关信号通路如何影响患者长期健康和生活质量方面。研究人员发现,患者体内GABA能系统发生变化,这种变化会产生多方面影响。它不仅会干扰患者的认知能力,还会对其生活质量造成显著影响,像情绪出现障碍、日常活动能力降低等情况都与之相关^[17]。另外一项研究^[33]聚焦于肝脏疾病相关神经病变中基因表达调控的作用机制,结果表明特定基因表达的变动与GABA能信号的异常紧密相连,这一发现从基因角度为理解肝脏疾病神经机制带来了新的视野。近年来,如“insulin resistance”(2022—2024年)等关键词的突现反映了对代谢综合征与肝脏疾病神经机制相互作用的兴趣日益增长。未来的研究将探索胰岛素抵抗在调节肝脏疾病相关神经递质平衡中的作用。新兴研究表明,胰岛素抵抗可能通过影响GABA的合成、释放和代谢,进一步扰乱神经递质平衡,加重肝脏疾病相关的神经功能障碍^[34-36]。随着这一研究领域的发展,预计未来的研究将专注于了解胰岛素抵抗与GABA能系统之间的复杂相互作用,为开发针对肝脏疾病神经并发症的综合治疗方法提供新的理论依据。

3.4 优势与局限

本研究具有以下优势:首先,它提供了过去20年间GABA与肝脏相关疾病研究领域的全面发展趋势,为了解该领域的演变提供了宝贵见解。其次,使用VOSviewer、CiteSpace和bibliometrix等多种强大的文献计量工具,使我们能够详细分析合作、关键词共现和新兴研究趋势,从而增强了研究结果的深度和准确性。此外,本研究不仅对不同国家、机构和作者的贡献进行了分析,还对关键词进行了聚类与趋势主题分析,揭示了研究热点和未来方向。同时,引用和共被引分析有助于识别最具影响力的文献,从而增强研究的深度和广度。

然而,本研究存在一些局限性。首先,分析仅限于英文文献,这可能排除了其他语言的相关研究,从而引入语言偏倚,例如中国和美国的发文量优势可能被高估,而德国、日本等非英语国家的实际贡献可能被低估;以及某些区域性研究热点可能未被充分捕捉。其次,引用分析可能受到引用累积时间滞后的影响,这可能导致低估最近出版物的影响力。此外,研究仅基于WoSCC数据库,可能遗漏了其他数据库中的相关文献,例如部分高影响力研究(如西班牙团队在*Revista Española de Enfermedades Digestivas*的成果)可能未被统计,以及WoSCC的更新延迟可能导致近两年的前沿研究(如微生物组-GABA代谢-肝脑轴)未被充分反映,导致研究不够全面。而且,研究主要关注数量指标,如发文量和被引次数,可能无法完全反映研究质量和影响力。最后,研究中的一些分析结果,如关键词聚类和趋势主题分析,可能具有一定的主观性,这取决于分析工具和方法的选择。

综上所述,本研究对2005—2024年GABA与肝脏相关疾病研究领域的文献进行计量分析,结果显示,全球相关文献发表数量整体呈上升趋势,表明学术界对该领域的关注度和研究力度持续加大,尤其在2011年后,增长趋势更为显著。美国和中国处于领先地位,形成“第一阵营”,在发文数量和国际合作方面均扮演着重要角色,有力推动了全球学术交流与合作。西班牙的Centro Investigación Principe Felipe等机构以及Felipo Vicente团队等在高被引文献方面表现突出,为该领域研究做出重要贡献。研究热点主要集中在肝性脑病、肝细胞癌、GABA受体、代谢调控等方向,近年来研究多元化发展趋势明显,涉及肝脏疾病患者生活质量影响、基因表达调控机制等多个热点。未来应深入探究GABA在肝脏疾病中的作用机制,深入解析GABA A和GABA B受体在肝性脑病、肝纤维化及肝细胞癌中的特异性作用机制,开发亚型选择性激动剂或拮抗剂以减轻神经抑制过度或抑制肿瘤生长;开发基于GABA信号通路的新型诊断和治疗方法,探索肠道菌群(如拟杆菌属)通过GABA合成酶(GAD65)影响血脑屏障通透性及脑内GABA水平的机制,以推动肝脏疾病研究发展。随着研究深入,国际国内科研人员间的合作将愈发重要,有助于整合资源,促进知识共享和协同创新,推动该领域研究迈向更高水平,为人类健

康事业做出更大贡献。

作者贡献声明：柏志豪负责数据库相关文献搜集、数据分析及撰写文章；李嘉欣负责文献搜集与数据分析；阳镇负责图表制作及指导文章撰写；周宁负责指导文章撰写及文章修改。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Minuk GY. Gamma-aminobutyric acid and the liver[J]. Dig Dis, 1993, 11(1):45–54. doi:10.1159/000171400.
- [2] Butterworth RF. Hepatic encephalopathy in cirrhosis: pathology and pathophysiology[J]. Drugs, 2019, 79(Suppl 1): 17–21. doi:10.1007/s40265-018-1017-0.
- [3] He X, Hu M, Xu Y, et al. The gut-brain axis underlying hepatic encephalopathy in liver cirrhosis[J]. Nat Med, 2025, 31(2): 627–638. doi:10.1038/s41591-024-03405-9.
- [4] Llansola M, Arenas YM, Sancho-Alonso M, et al. Neuroinflammation alters GABAergic neurotransmission in hyperammonemia and hepatic encephalopathy, leading to motor incoordination. Mechanisms and therapeutic implications[J]. Front Pharmacol, 2024, 15:1358323. doi:10.3389/fphar.2024.1358323.
- [5] Ganai AA, Husain M. Genistein alleviates neuroinflammation and restores cognitive function in rat model of hepatic encephalopathy: underlying mechanisms[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(2): 1762–1772. doi:10.1007/s12035-017-0454-1.
- [6] Cabrera-Pastor A, Llansola M, Montoliu C, et al. Peripheral inflammation induces neuroinflammation that alters neurotransmission and cognitive and motor function in hepatic encephalopathy: Underlying mechanisms and therapeutic implications[J]. Acta Physiol (Oxf), 2019, 226(2): e13270. doi:10.1111/apha.13270.
- [7] Leke R, Schousboe A. The glutamine transporters and their role in the glutamate/GABA-glutamine cycle[J]. Adv Neurobiol, 2016, 13: 223–257. doi:10.1007/978-3-319-45096-4_8.
- [8] Cabrera-Pastor A, Arenas YM, Taoro-Gonzalez L, et al. Chronic hyperammonemia alters extracellular glutamate, glutamine and GABA and membrane expression of their transporters in rat cerebellum. Modulation by extracellular cGMP[J]. Neuropharmacology, 2019, 161: 107496. doi:10.1016/j.neuropharm.2019.01.011.
- [9] Scott S, Aricescu AR. A structural perspective on GABAA receptor pharmacology[J]. Curr Opin Struct Biol, 2019, 54: 189–197. doi:10.1016/j.sbi.2019.03.023.
- [10] Evenseth LSM, Gabrielsen M, Sylte I. The GABAB receptor-structure, ligand binding and drug development[J]. Molecules, 2020, 25(13):3093. doi:10.3390/molecules25133093.
- [11] Li F, Sami A, Noristani HN, et al. Glial metabolic rewiring promotes axon regeneration and functional recovery in the central nervous system[J]. Cell Metab, 2020, 32(5):767–785. doi:10.1016/j.cmet.2020.08.015.
- [12] Albrecht J, Zielińska M. The role of inhibitory amino acidergic neurotransmission in hepatic encephalopathy: a critical overview[J]. Metab Brain Dis, 2002, 17(4):283–294. doi:10.1023/a:1021901700493.
- [13] Dadsetan S, Balzano T, Forteza J, et al. Infliximab reduces peripheral inflammation, neuroinflammation, and extracellular GABA in the cerebellum and improves learning and motor coordination in rats with hepatic encephalopathy[J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1): 245. doi:10.1186/s12974-016-0710-8.
- [14] Arenas YM, Martínez-García M, Llansola M, et al. Enhanced BDNF and TrkB activation enhance GABA neurotransmission in cerebellum in hyperammonemia[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 11770. doi:10.3390/ijms231911770.
- [15] Sun Y, He Y, Yang L, et al. Manganese induced nervous injury by α -synuclein accumulation via ATP-sensitive K(+) channels and GABA receptors[J]. Toxicol Lett, 2020, 332:164–170. doi:10.1016/j.toxlet.2020.07.008.
- [16] Malaguarnera M, Balzano T, Castro MC, et al. The dual role of the GABAA receptor in peripheral inflammation and neuroinflammation: a study in hyperammonemic rats[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13):6772. doi:10.3390/ijms22136772.
- [17] Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(4): 623–632. doi:10.1038/s41564-018-0337-x.
- [18] Brown RE, Spratt TJ, Kaplan GB. Translational approaches to influence sleep and arousal[J]. Brain Res Bull, 2022, 185:140–161. doi:10.1016/j.brainresbull.2022.05.002.
- [19] Zahid U, Onwordi EC, Hedges EP, et al. Neurofunctional correlates of glutamate and GABA imbalance in psychosis: a systematic review[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2023, 144:105010. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.105010.
- [20] Liu XF, Lu JJ, Li Y, et al. Ferrous sulfate reverses cerebral metabolic abnormality induced by minimal hepatic encephalopathy [J]. Metab Brain Dis, 2023, 38(5):1613–1620. doi:10.1007/s11011-023-01198-3.
- [21] Liu XF, Lu JJ, Li Y, et al. The interaction of ammonia and manganese in abnormal metabolism of minimal hepatic

- encephalopathy: a comparison metabolomics study[J]. PLoS One, 2023, 18(8):e0289688. doi:10.1371/journal.pone.0289688.
- [22] Madabushi JS, Khurana P, Gupta N, et al. Gut biome and mental health: do probiotics work? [J]. Cureus, 2023, 15(6):e40293. doi:10.7759/cureus.40293.
- [23] Arenas YM, Pérez-Martínez G, Montoliu C, et al. Extracellular vesicles from *L. paracasei* improve neuroinflammation, GABA neurotransmission and motor incoordination in hyperammonemic rats[J]. Brain Behav Immun, 2025, 123: 556–570. doi:10.1016/j.bbi.2024.10.002.
- [24] Alimirah M, Sadiq O, Gordon SC. Novel therapies in hepatic encephalopathy[J]. Clin Liver Dis, 2020, 24(2): 303–315. doi:10.1016/j.cld.2020.01.009.
- [25] Zheng L, Gong H, Zhang J, et al. Strategies to improve the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle (MSC-EV): a promising cell-free therapy for liver disease[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023, 11: 1322514. doi:10.3389/fbioe.2023.1322514.
- [26] Li L, Kang Y, Cheng R, et al. The de novo synthesis of GABA and its gene regulatory function control hepatocellular carcinoma metastasis[J]. Dev Cell, 2025, 60(7): 1053–1069. doi:10.1016/j.devcel.2024.12.007.
- [27] Wang T, Huang W, Chen F. Baclofen, a GABAB receptor agonist, inhibits human hepatocellular carcinoma cell growth in vitro and in vivo[J]. Life Sci, 2008, 82(9/10): 536–541. doi:10.1016/j.lfs.2007.12.014.
- [28] Matsuda Y, Fujita T, Hada T, et al. Comparative study on the correlation of plasma gamma-aminobutyric acid and pipercolic acid with liver function in patients with liver cirrhosis[J]. Hepatol Res, 2000, 18(2):132–140. doi:10.1016/s1386-6346(99)00097-2.
- [29] Geisler CE, Ghimire S, Bruggink SM, et al. A critical role of hepatic GABA in the metabolic dysfunction and hyperphagia of obesity[J]. Cell Rep, 2021, 35(13): 109301. doi:10.1016/j.celrep.2021.109301.
- [30] Zhang YA, Liu HN, Zhu JM, et al. RNA binding protein Nova1 promotes tumor growth in vivo and its potential mechanism as an oncogene may due to its interaction with GABAA Receptor- γ 2[J]. J Biomed Sci, 2016, 23(1):71. doi:10.1186/s12929-016-0288-6.
- [31] Li YH, Liu Y, Li YD, et al. GABA stimulates human hepatocellular carcinoma growth through overexpressed GABAA receptor Theta subunit[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(21): 2704–2711. doi:10.3748/wjg.v18.i21.2704.
- [32] Czapski GA, Strosznajder JB. Glutamate and GABA in microglia-neuron cross-talk in Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21):11677. doi:10.3390/ijms222111677.
- [33] Rohbeck E, Niersmann C, Köhrer K, et al. Positive allosteric GABAA receptor modulation counteracts lipotoxicity-induced gene expression changes in hepatocytes in vitro[J]. Front Physiol, 2023, 14:1106075. doi:10.3389/fphys.2023.1106075.
- [34] Rezazadeh H, Sharifi MR, Soltani N. Insulin resistance and the role of gamma-aminobutyric acid[J]. J Res Med Sci, 2021, 26(1): 39. doi:10.4103/jrms.jrms_374_20.
- [35] Sędzikowska A, Szablewski L. Insulin and insulin resistance in Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18): 9987. doi:10.3390/ijms22189987.
- [36] Geisler CE, Ghimire S, Hepler C, et al. Hepatocyte membrane potential regulates serum insulin and insulin sensitivity by altering hepatic GABA release[J]. Cell Rep, 2021, 35(13): 109298. doi:10.1016/j.celrep.2021.109298.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:柏志豪,李嘉欣,阳镇,等.基于文献计量学的 γ -氨基丁酸与肝脏相关疾病研究趋势与热点分析[J].中国普通外科杂志,2025,34(6):1246–1261. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250156

Cite this article as: Bai ZH, Li JX, Yang Z, et al. Bibliometric analysis of research trends and hotspots in gamma-aminobutyric acid and liver-related diseases[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(6): 1246–1261. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250156