

苯甲酸钠的毒性效应与医疗价值

谭霞¹, 贺靖钦¹, 张萧元¹, 朱俊杰¹, 范英杰^{2*}, 张涛^{1*}

¹重庆科技大学材料与新能源学院, 重庆

²重庆工商职业学院新能源汽车学院, 重庆

收稿日期: 2025年4月25日; 录用日期: 2025年6月27日; 发布日期: 2025年7月8日

摘要

苯甲酸钠(Sodium Benzoate, SB)是一种在食品工业中广泛使用的防腐剂, 以其出色的抗微生物特性而受到青睐。然而, 最新研究表明, 苯甲酸钠的摄入可能引发氧化应激、炎症、肝肾功能失调、生殖及神经系统紊乱等健康风险。同时, 越来越多的证据显示苯甲酸钠在治疗重度抑郁症、精神分裂症及阿尔茨海默病、帕金森病和多发性硬化症等神经退行性疾病以及一些罕见代谢疾病中均展现出良好的治疗前景。鉴于其双重特性, 本文将系统分析苯甲酸钠对微生物、动物和人体的作用效应与机制, 着重关注其安全性及潜在治疗价值, 强调剂量依赖性和个体反应差异对其危害与治疗效果的重要性, 提出制定标准化剂量方案的必要性, 以最大限度地减少风险并优化其治疗潜力, 为制订食品安全标准及优化临床应用提供实质性指导。

关键词

苯甲酸钠, 健康风险, 临床应用, 剂量效应与个体差异

Toxicological Effects and Medical Value of Sodium Benzoate

Xia Tan¹, Jingqin He¹, Xiaoyuan Zhang¹, Junjie Zhu¹, Yingjie Fan^{2*}, Tao Zhang^{1*}

¹College of Materials and New Energy, Chongqing University of Science and Technology, Chongqing

²College of New Energy Vehicles, Chongqing Technology and Business Institute, Chongqing

Received: Apr. 25th, 2025; accepted: Jun. 27th, 2025; published: Jul. 8th, 2025

Abstract

Sodium benzoate (SB), a widely adopted preservative in the food industry, is renowned for its

*通讯作者。

文章引用: 谭霞, 贺靖钦, 张萧元, 朱俊杰, 范英杰, 张涛. 苯甲酸钠的毒性效应与医疗价值[J]. 生物医学, 2025, 15(4): 702-714. DOI: 10.12677/hjbm.2025.154077

potent antimicrobial efficacy. Emerging research, however, highlights its paradoxical dual role: while excessive exposure may induce oxidative stress, systemic inflammation, hepatorenal impairment, and neuroreproductive disruptions, SB concurrently demonstrates therapeutic promise in managing neuropsychiatric disorders (e.g., major depressive disorder and schizophrenia), neurodegenerative pathologies (including Alzheimer's, Parkinson's, and multiple sclerosis), and rare metabolic syndromes. This review critically evaluates SB's multifaceted interactions across microbial, animal, and human models, elucidating its dose-dependent toxicodynamics and mechanisms underlying its pharmacological benefits. By integrating recent preclinical and clinical evidence, we emphasize the necessity of establishing individualized dosing frameworks to reconcile its risk-benefit profile. Such precision-driven strategies are pivotal for refining regulatory guidelines to mitigate public health risks while unlocking SB's translational potential in both food safety and therapeutic innovation.

Keywords

Sodium Benzoate, Health Risks, Clinical Applications, Dose Effects and Individual Differences

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

苯甲酸钠是一种广泛使用的食品防腐剂，其在食品工业中的主要作用是抑制细菌和真菌的生长，从而延长食品的保质期。苯甲酸钠在酸性环境中表现出更强的防腐效果，因此常用于果汁、碳酸饮料、酱料等酸性食品中[1]。除了食品领域，苯甲酸钠还被应用于化妆品和药品中，作为防腐剂以确保产品的稳定性和安全性[2]。

世界卫生组织(WHO)设定的苯甲酸钠可接受摄入量(ADI)为 0~5 mg/kg [3] (mg/kg 表示每千克生物体质量对应的药物质量)，中国国家标准《GB2760-2016 食品添加剂使用标准》规定了在食品中的最大使用量(如碳酸饮料中为 1.0 g/kg)，以确保在正常使用水平下对人体安全无害。然而，近年来的研究逐渐揭示了苯甲酸钠可能带来的健康风险。高剂量和长时间的苯甲酸钠摄入与氧化应激、炎症反应、肝肾功能障碍、生殖毒性以及神经系统紊乱等不良影响密切相关，尤其是在胚胎发育、生殖能力和神经行为方面表现出显著的毒性效应[4]-[6]。与此同时，苯甲酸钠在医学领域的潜在治疗价值也逐渐受到关注。研究表明，苯甲酸钠在调节神经递质、减轻神经炎症以及改善神经退行性疾病症状方面展现出积极的作用。此外，苯甲酸钠还被作为氨清除剂用于治疗一些罕见的代谢性疾病，如高氨血症和非酮性高甘氨酸血症，能帮助患者控制血氨水平并改善临床症状。

尽管苯甲酸钠在疾病治疗中具有潜在价值，但其安全性和适用性仍需谨慎评估。合适的剂量和适用人群的选择至关重要，因为苯甲酸钠的代谢能力在不同个体间存在显著差异，特别是新生儿、儿童以及肝功能受损者等代谢能力较弱的群体，更容易受到毒性影响。因此，深入研究苯甲酸钠的作用机制、安全性以及潜在治疗价值，对于优化其在食品工业和医学领域的应用具有重要意义。本综述旨在系统分析苯甲酸钠对生物体的作用效应与机制，探讨其剂量依赖性和个体反应差异，并提出制定标准化剂量方案的必要性，以期食品安全标准的制定和临床应用的优化提供科学依据，同时为未来的研究方向提供参考。

2. 苯甲酸钠的性质、作用及代谢

2.1. 苯甲酸钠的理化性质

苯甲酸钠是苯甲酸的钠盐，其化学式为 $C_7H_5NaO_2$ 。苯甲酸钠在水中具有良好的溶解性，通常以白色结晶或颗粒的形式存在。其分子结构中含有一个苯环和一个羧酸基团， pK_a 值约为 4.2，因此具有一定的酸性和抗微生物特性，稳定性较高，适用于多种食品和饮料的防腐，尤其是在酸性食品中[7]。

2.2. 苯甲酸钠的抑菌机制

苯甲酸钠能够有效抑制细菌和真菌等微生物的生长与繁殖。其作用机制主要源于未解离的苯甲酸的强亲脂性，这使得它能够与微生物细胞膜相互作用，破坏膜的完整性，导致细胞内容物泄露，最终使微生物死亡。并且当苯甲酸进入细胞内部后，会酸化细胞内的碱性储备，从而抑制细胞内呼吸酶的活性，影响微生物代谢过程中的关键环节，如氧化还原反应、ATP 合成和细胞壁合成，进而破坏正常的微生物代谢，抑制其生长[8] (见图 1)。

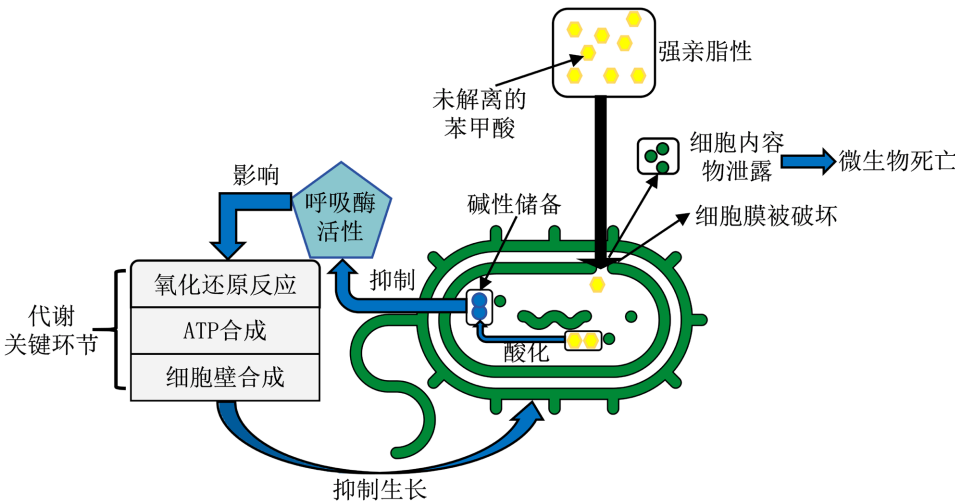


Figure 1. Antimicrobial mechanisms of sodium benzoate
图 1. 苯甲酸钠的抗菌机制

2.3 苯甲酸钠在人体的代谢

苯甲酸钠作为一种广泛应用于食品、药品和化妆品中的防腐剂，进入人体后，将主要经历四个代谢阶段。如图 2 所示，首先，在吸收阶段，苯甲酸钠在胃肠道中能迅速被吸收进入血液，吸收率高达 80%~95%。在分布阶段，苯甲酸钠主要以游离形式广泛分布于肝脏、肾脏、肌肉和血液等各种组织和器官中。在代谢阶段，肝脏是苯甲酸钠代谢的主要场所，在苯甲酰辅酶 A 合成酶的催化下，苯甲酸钠与乙酰辅酶 A 反应生成苯甲酰辅酶 A，苯甲酰辅酶 A 可与甘氨酸结合生成马尿酸；或者苯甲酸钠通过细胞色素 P450 酶系催化，生成对羟基苯甲酸。最后，在排泄阶段，苯甲酸钠及其代谢产物主要通过肾脏的肾小管转运和排泄随后经尿液排出。此外，肠道微生物群也会参与苯甲酸钠的代谢，将其转化为马尿酸和苯乙酸，而其他器官如肌肉和脂肪组织对苯甲酸钠的代谢能力则相对有限[9]-[11]。

值得注意的是，不同人群对苯甲酸钠的代谢存在个体差异。例如，新生儿和儿童由于肝酶系统发育尚不完全，对苯甲酸钠的代谢能力相对较弱。肝功能受损的个体可能会出现苯甲酸钠代谢的改变，导致其在体内积累。

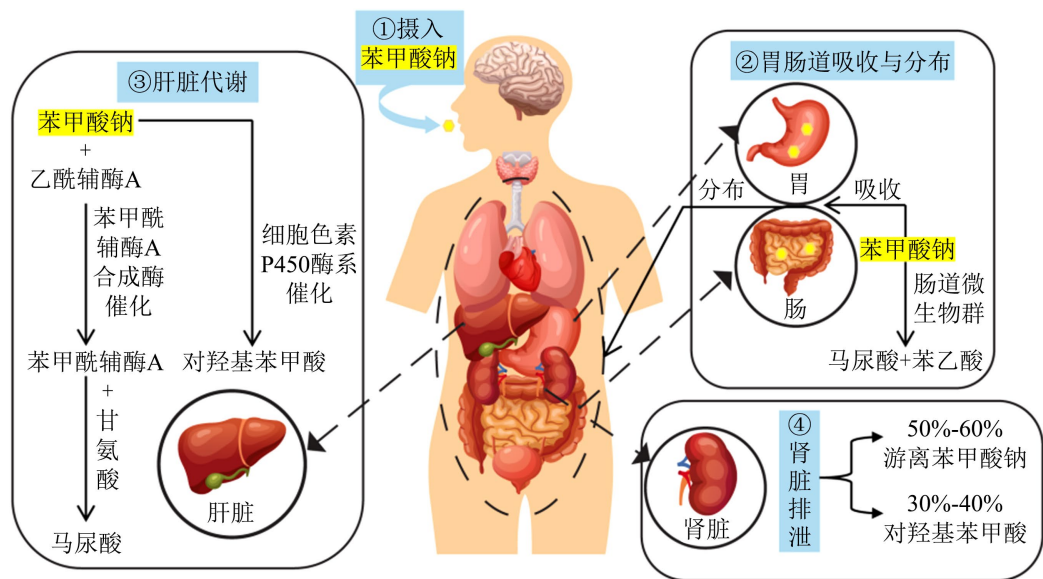


Figure 2. Metabolic pathway diagram of sodium benzoate in humans
图 2. 苯甲酸钠人体代谢示意图

3. 苯甲酸钠的毒性效应

苯甲酸钠在不同剂量和暴露条件下对生物体和人体健康具有潜在威胁，如对胚胎、肝肾、生殖系统和神经系统产生毒性效应，实验毒性剂量及毒性效应如表 1 所示。

Table 1. Toxic dose and effect studies of sodium benzoate
表 1. 苯甲酸钠的毒性剂量与效应研究

处理对象	处理剂量	毒性效应
斑马鱼(胚胎)	40~400 mg/mL	胚胎存活率逐渐降低
小鼠	0.56~2.25 mg/mL	记忆能力和运动协调受损，脑内谷胱甘肽水平降低，丙二醛水平上升
大鼠(怀孕)	1~1.5 mg/mL	围产期死亡率增高，出现遗传毒性
大鼠	100 mg/kg	肾小球、肾小管坏死和萎缩，尿素和肌酐水平升高，抗氧化防御能力下降
大鼠	30~120 mg/kg/天	血清肝酶如碱性磷酸酶和天冬氨酸氨基转移酶显著升高
大鼠	1 mg/kg/天	精子活力显著下降
大鼠	100 mg/kg/天	精液质量下降以及睾丸内分泌功能的结构发生变化
大鼠	200 mg/kg/天	焦虑、抑郁及运动技能下降
3 岁儿童	45 mg/天	多动症状显著增加

3.1. 苯甲酸钠诱导的胚胎毒性

低浓度(40 mg/ml)的苯甲酸钠处理对胚胎存活率无显著影响，但随着浓度增加或暴露时间的延长，存活率显著下降，毒性效应也会增加。例如，100 mg/ml 处理下，胚胎在 24 至 120 小时内的存活率从 93.06%

降至 30.56%，且 144 小时后全部死亡。此外，暴露于 40、100、200 和 400 mg/ml 苯甲酸钠的胚胎在 48 小时后的存活率分别为 90.28%、88.89%、86.11%和 44.44%，在幼鱼阶段，苯甲酸钠处理显著降低了其运动能力，且早期暴露比晚期暴露的影响更为显著。这些结果表明，苯甲酸钠的毒性效应随浓度和暴露时间的增加而加剧[12]。在怀孕雌性大鼠实验中，给予了 1 和 1.5 mg/mL 苯甲酸钠，围产期死亡率显著升高，并在母体和胎儿肝脏组织中检测到遗传毒性[13]。

综上所述，苯甲酸钠在低剂量下对胚胎存活率影响较小，但在高剂量或延长暴露时间的处理下都可能引发胚胎畸形、发育缺陷、遗传毒性等问题(见图 3)。因此，孕妇及高危人群应谨慎使用含有苯甲酸钠的产品。

3.2. 苯甲酸钠诱导的肝肾功能障碍

在大鼠实验中，将苯甲酸钠以 100 mg/kg 的剂量添加到饮用水中，持续 15 周，导致大鼠出现多种组织病理学变化，包括肾小球和肾小管的坏死和萎缩，以及尿素和肌酐水平升高，抗氧化防御能力下降。在剂量为 30、60 和 120 mg/kg/天的处理下，表现为血清肝酶如碱性磷酸酶(ALP)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)显著升高[14]。在大鼠精神分裂症模型中，苯甲酸钠还影响了肝脏参数，表现为丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶升高，而总蛋白和白蛋白水平降低[15] (见图 3)。

综上所述，苯甲酸钠在多种剂量下均显示出对肝肾功能的显著毒性作用，表现为肝肾损伤的生化指标升高、组织病理学改变以及抗氧化防御能力下降，提示其对肝肾健康的潜在危害。

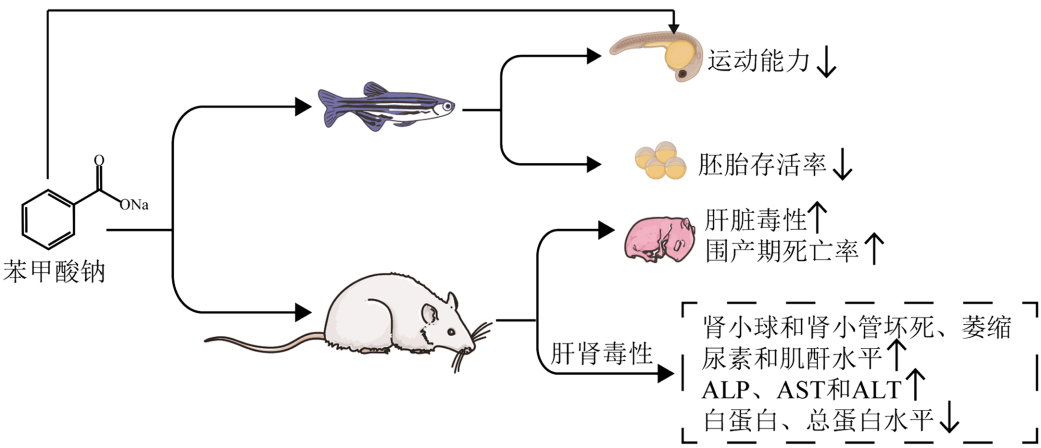


Figure 3. Embryotoxicity and hepatorenal toxicity of sodium benzoate
图 3. 苯甲酸钠的胚胎毒性和肝肾毒性

3.3. 苯甲酸钠对生殖系统和激素水平的不良影响

在 1 mg/kg/天的剂量下处理雄性大鼠，观察到精子活力显著下降[16]。连续 28 天以 100 mg/kg/天的剂量给予苯甲酸钠给大鼠投喂苯甲酸钠，会导致大鼠睾丸功能障碍，表现为精液质量下降以及睾丸内分泌功能的结构发生变化[17]。一项针对男性生殖系统的研究发现苯甲酸钠使精子数量减少了 50%，同时氧化应激显著增加[5]。

3.4. 苯甲酸钠对神经行为的影响

注意力缺陷多动障碍(ADHD)的核心症状包括注意力不集中、过度活跃和冲动行为。苯甲酸钠可能通过影响下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(HPA 轴)功能、加剧氧化应激和炎症反应，对 ADHD 患者产生不良影响

[18]-[21]。动物实验显示苯甲酸钠会导致大脑皮质神经元数量减少及脑结构改变[22]。临床观察发现,摄入含苯甲酸钠饮料的儿童多动症状加重,停止摄入后缓解[23][24]。此外,苯甲酸钠可能通过降低低密度脂蛋白胆固醇水平加剧 ADHD 症状[25]。

苯甲酸钠对神经行为的影响在动物模型中尤为显著。斑马鱼幼鱼暴露后出现卵黄囊水肿、心包水肿等发育缺陷,并伴随焦虑样行为和氧化应激增加,即使在低于安全限值的浓度下仍引发死亡[26]。健康大鼠摄入苯甲酸钠后表现出焦虑、抑郁及运动技能下降(200 mg/kg),其机制与甘氨酸代谢异常相关——苯甲酸钠消耗甘氨酸导致谷胱甘肽(GSH)合成减少,削弱细胞抗氧化能力并增加氧化应激[27]。小鼠实验进一步证实,苯甲酸钠降低脑内 GSH 水平并升高丙二醛(MDA),导致记忆和运动协调能力受损。

综上,苯甲酸钠通过干扰 HPA 轴功能、诱导氧化应激和神经结构损伤等途径加重 ADHD 症状,同时通过代谢性甘氨酸消耗影响神经递质平衡,引发焦虑和记忆损伤(见图 4)。建议 ADHD 患者避免摄入含苯甲酸钠的食品或药物,以降低症状恶化风险。

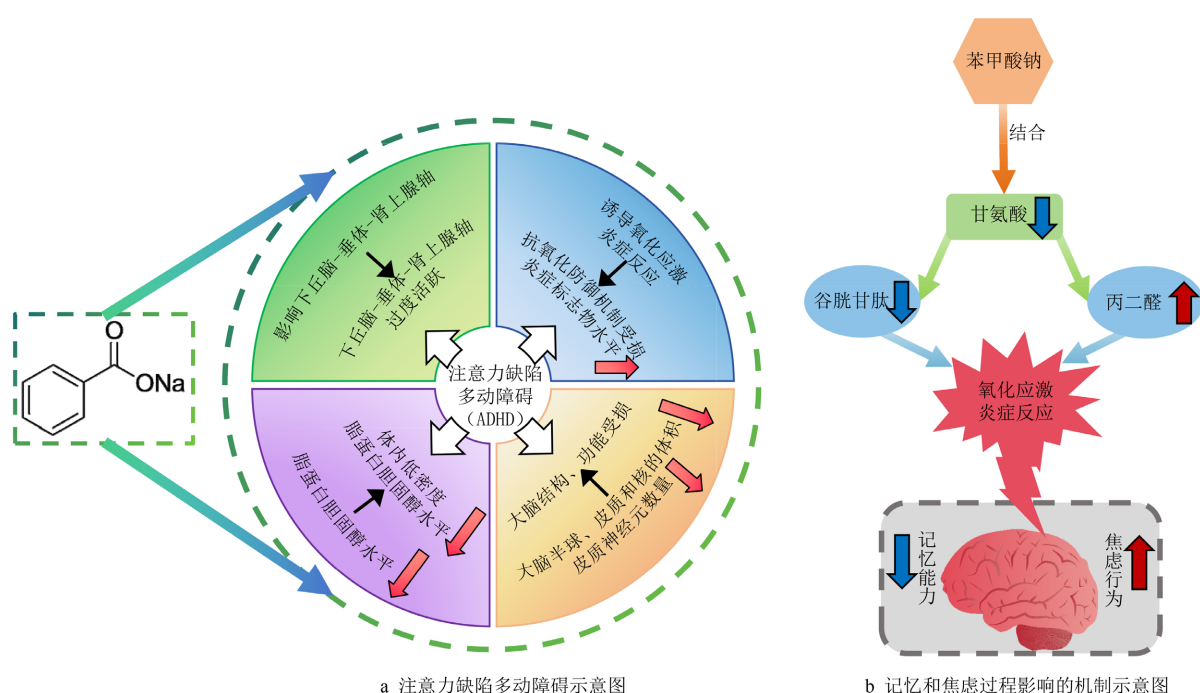


Figure 4. Adverse neurological effects of sodium benzoate

图 4. 苯甲酸钠对神经系统不良影响

3.5. 苯甲酸钠毒性机制异同分析

3.5.1. 共性的毒理机制

氧化应激损伤: 胚胎暴露后幼鱼运动能力下降、斑马鱼出现水肿并伴随氧化应激;肝肾受损时抗氧化能力降低;生殖系统受损伴随氧化应激增加;神经系统中,苯甲酸钠消耗甘氨酸减少谷胱甘肽合成,加剧氧化应激,损伤神经元,影响记忆和运动功能。因此氧化应激引发的活性氧(ROS)积累,攻击生物膜、蛋白质和 DNA,破坏细胞结构与功能,是苯甲酸钠多种毒性效应的重要共性机制。

代谢途径干扰: 苯甲酸钠干扰多种代谢途径。它可使肝肾代谢指标异常,影响神经递质平衡,还可能干扰生殖系统的激素和能量代谢,影响细胞物质与能量供应,引发各系统毒性。

剂量-效应相关性: 剂量变化对肝肾损伤程度、生殖系统功能、神经行为表现的影响程度相似,表

现为剂量越高，毒性越强。

3.5.2. 差异性的毒理机制

靶器官特异性：苯甲酸钠的毒性效应具有显著的靶器官特异性：在胚胎发育过程中主要干扰存活率、形态发生和发育进程；在肝肾组织中则表现为肾小球/肾小管坏死和肝细胞损伤，导致代谢和排泄功能障碍；对生殖系统的毒性作用集中于睾丸生精小管结构破坏，造成精子活力下降和精液参数异常；而在神经系统则通过损伤皮质神经元、干扰 HPA 轴功能及甘氨酸代谢，引发行为和认知缺陷。这种器官选择性毒性差异主要归因于各组织结构的特异性、细胞代谢活性以及修复能力的异质性。

时间进程差异：不同系统对苯甲酸钠毒性的响应时间不同，这与各系统的代偿能力、修复机制以及苯甲酸钠在体内的代谢动力学有关。例如胚胎毒性随暴露时间延长存活率持续下降；肝肾和生殖系统需长期暴露才出现明显损伤；神经行为暴露后较快变化，但长期影响待研究。总之，苯甲酸钠的毒性异同取决于靶组织的代谢特性(如胚胎/神经的高增殖性、肝肾的解毒负荷)，而氧化应激和代谢干扰是其跨系统毒性的共同主线。

4. 苯甲酸钠在医学领域的应用

苯甲酸钠作为多功能化合物，在精神障碍、神经退行性疾病及罕见代谢疾病治疗中展现出独特作用机制与临床价值，具体的剂量效应的研究如表 2 所示。

Table 2. Therapeutic doses and efficacy of sodium benzoate
表 2. 苯甲酸钠的治疗剂量与疗效

治疗对象	治疗剂量	治疗效果
小鼠(身免疫性脑脊髓炎模型)	2.5~10 mg/mL，饮用水含 5 mg/mL	症状显著缓解
大鼠(抑郁症模型)	400~800 mg/kg	症状显著缓解
重性抑郁障碍患者	500 mg/天	症状显著缓解
精神分裂症患者	1~2 g/天	症状缓解
轻度认知障碍患者	250~1500 mg/天	症状显著缓解
高氨血症患者	3 g/天	氨水平显著下降

4.1. 苯甲酸钠在精神障碍中的应用

苯甲酸钠通过靶向调控氨基酸代谢和神经递质系统，对重性抑郁障碍(MDD)和精神分裂症产生显著疗效(见图 5)。在慢性压力诱导的大鼠抑郁模型中，400~800 mg/kg 苯甲酸钠能通过抑制 D-氨基酸氧化酶(D-AAO)，减少 D-丝氨酸降解，从而增强 NMDA 受体活性并刺激多巴胺释放，显著改善蔗糖偏好和强迫游泳行为[28]。临床病例显示，500 mg/天苯甲酸钠治疗两周即可缓解 MDD 症状，其机制涉及 D-AAO 抑制、神经可塑性增强及兴奋毒性防护[29]。

精神分裂症治疗中，苯甲酸钠与 D-丝氨酸协同调节小分子氨基酸代谢(如 L-丝氨酸和 L-甘氨酸)，降低血浆同型半胱氨酸水平并抑制 NFκB 通路，减少氧化应激和小胶质细胞活化[30] [31]。临床试验证实，1~2 g/天苯甲酸钠作为氯氮平或肌酸辅助用药，显著改善了阳性与阴性症状量表(PANSS)的平均总分，同时缓解了临床症状，并增强了神经认知功能(处理速度和模式记忆的改善)，且高剂量组疗效更优[32] [33]。

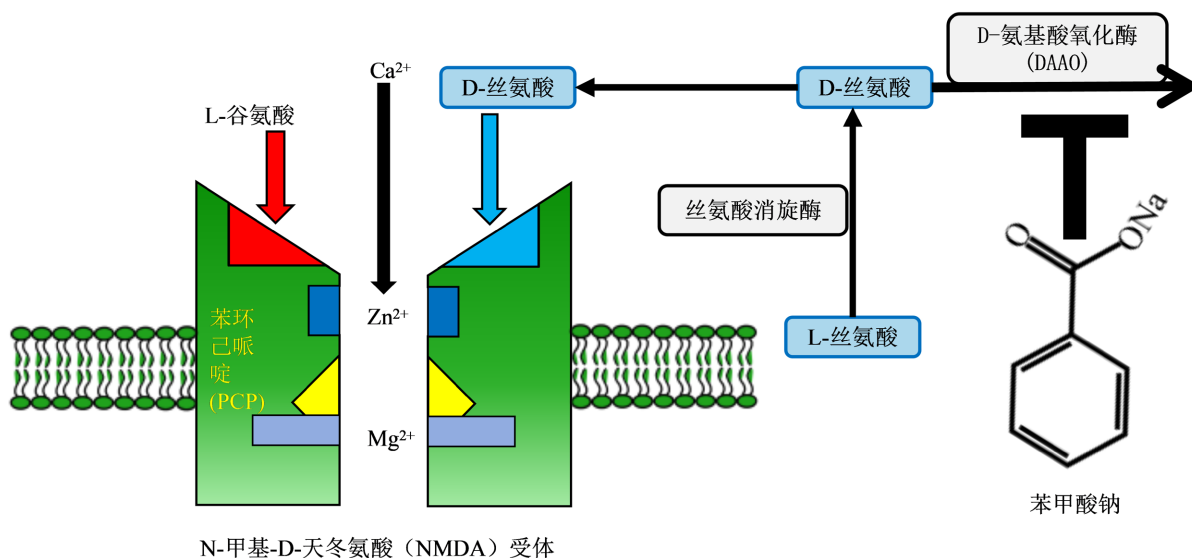


Figure 5. Mechanism of sodium benzoate in treating psychiatric disorders

图 5. 苯甲酸钠在治疗精神障碍中的作用机制[34]

4.2. 苯甲酸钠在神经退行性疾病中的应用

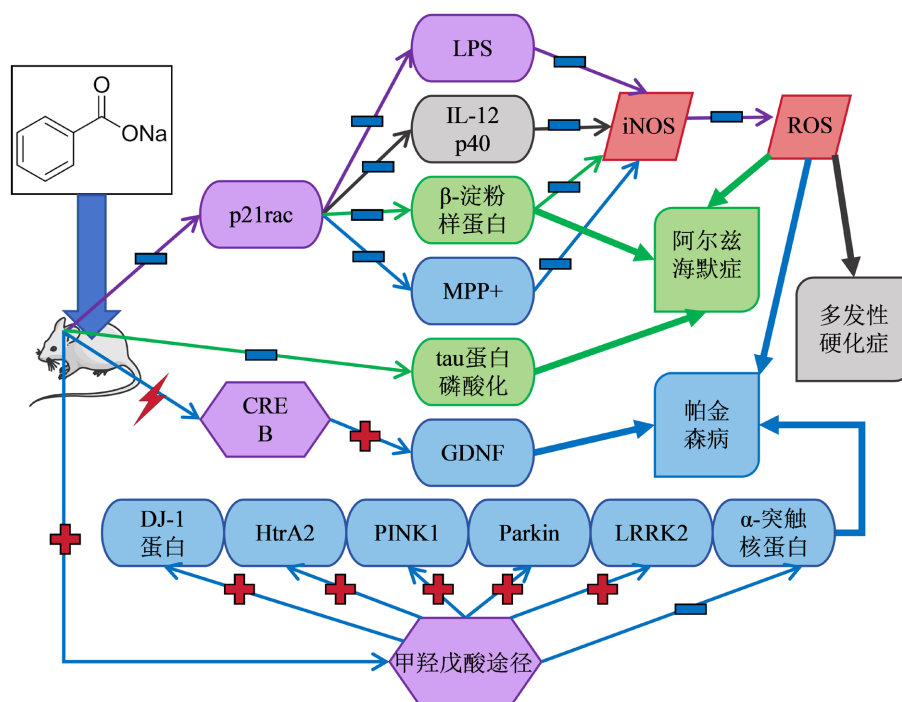


Figure 6. Mechanism of sodium benzoate in treating neurodegenerative diseases

图 6. 苯甲酸钠治疗神经退行性疾病的作用机制

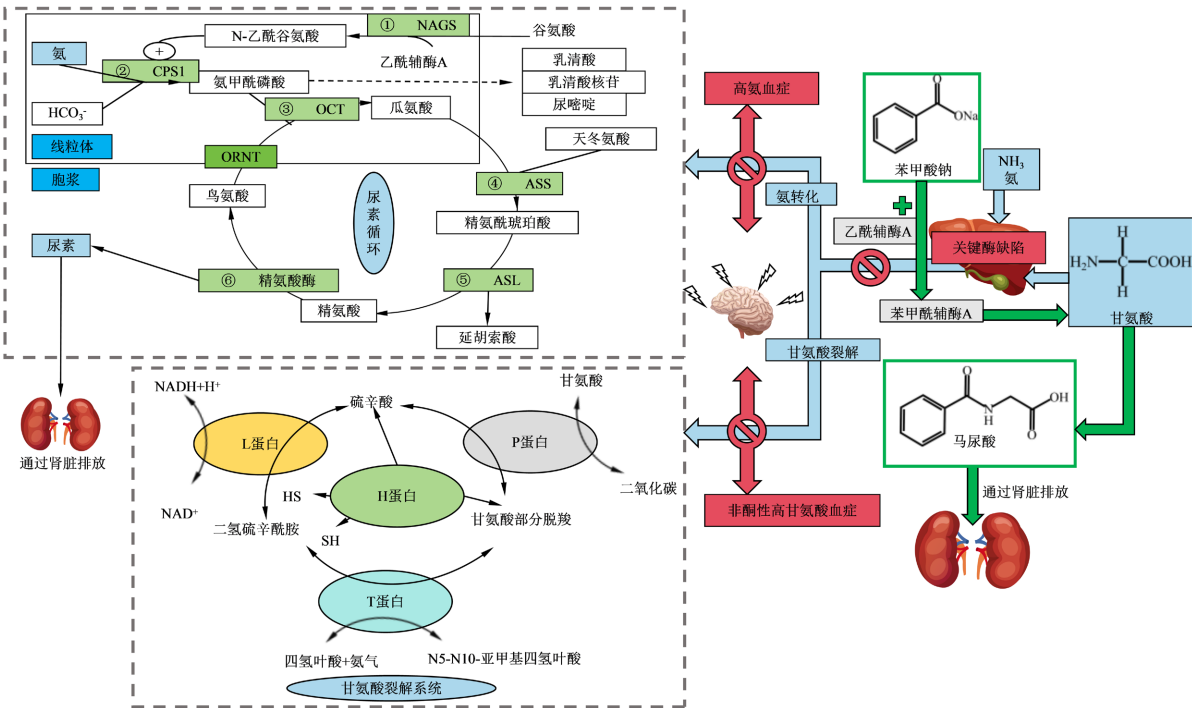
苯甲酸钠通过多靶点机制改善阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)及多发性硬化症(MS)的病理进程。在 5XFAD 转基因小鼠中, 苯甲酸钠通过抑制 p21rac 来抑制小胶质细胞中由脂多糖(LPS)、 β -淀粉样蛋白(与阿尔茨海默病相关)、MPP⁺ (与帕金森病相关)和 IL-12 p40 (与多发性硬化症相关)诱导的 iNOS 表达,

减少活性氧(ROS)的产生[35] [36]。在 PD 小鼠模型中, 其通过抑制 p21rac 降低小胶质细胞 iNOS 表达, 减少 β -淀粉样蛋白沉积和 tau 蛋白磷酸化, 显著提升学习记忆能力, 苯甲酸钠还能激活 CREB 信号通路, 上调胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)表达, 以及通过调节甲羟戊酸途径, 增强了 DJ-1 蛋白水平, Parkin、PINK1、LRRK2 和 HtrA2 基因表达, 并抑制 α -突触核蛋白表达, 减轻帕金森病黑质纹状体损伤[37] (具体机制如图 6 所示)。

临床研究显示, 250~1500 mg/天苯甲酸钠可调节轻度认知障碍患者脑区功能连接性(如右侧前中央回和楔前叶), 改善非言语工作记忆和语言学习能力[38] [39]。在自身免疫性脑脊髓炎小鼠模型中, 2.5~10 mg/mL 苯甲酸钠通过上调睫状神经营养因子(CNTF)表达, 减少炎症细胞浸润和脱髓鞘损伤, 延缓 MS 进展[40] [41]。

4.3. 苯甲酸钠在罕见代谢疾病中的应用

如图 7 所示, 苯甲酸钠作为高效氨清除剂, 通过结合游离氨生成水溶性马尿酸, 绕过受损的尿素循环或甘氨酸代谢途径, 有效治疗高氨血症和非酮性高甘氨酸血症(NKH)。临床案例表明, 3 g/天苯甲酸钠联合精氨酸可稳定非肝硬化性高氨血症患者的血氨水平($<100 \mu\text{mol/L}$) [42]。NKH 治疗中, 苯甲酸钠与右美沙芬联用可使新生儿患者血浆甘氨酸水平降至 $\leq 300 \mu\text{mol/L}$, 显著减少癫痫发作并改善神经发育[43]。前瞻性研究显示, 产前即开始苯甲酸钠治疗的 NKH 患儿, 其认知、沟通能力和癫痫控制均优于延迟治疗组[44]。



注: ORNT: 鸟氨酸瓜氨酸转运体。氨转化关键酶: ① DNAGS: N-乙酰基谷氨酸合成酶; ② CPS: 氨甲酰磷酸合成酶; ③ OTC: 鸟氨酸氨甲酰基转移酶; ④ AS: 精氨酸琥珀酸合成酶; ⑤ AL: 精氨酸琥珀酸裂解酶; ⑥ 精氨酸酶。甘氨酸裂解关键酶: P 蛋白: 甘氨酸脱羧酶; H 蛋白: 甘氨酸脱氢酶; T 蛋白: 甘氨酸裂解酶 T; L 蛋白: 四氢叶酸还原酶。

Figure 7. Mechanism of sodium benzoate in treating rare metabolic disorders (hyperammonemia and nonketotic hyperglycinemia)

图 7. 苯甲酸钠治疗罕见代谢病(高氨血症和非酮性高甘氨酸血症)的作用机制

5. 讨论

本文系统综述了苯甲酸钠的化学性质、代谢机制、毒性效应以及在医学领域的潜在应用。苯甲酸钠在低剂量下(如 WHO 推荐的 ADI 值 0~5 mg/kg/天)表现出良好的防腐效果和疾病治疗效果。然而,高剂量或长期暴露会导致毒性累积,且对不同器官系统的毒性效应存在显著差异,潜在的分子机制尚未完全阐明。胚胎发育中的高敏感性可能与快速增殖细胞的氧化损伤修复能力不足有关,而肝肾毒性则可能源于代谢负荷过重导致的抗氧化系统崩溃。未来研究可结合单细胞测序、代谢组学和蛋白质组学技术,系统分析苯甲酸钠在胚胎、肝、肾、睾丸及脑组织中的特异性代谢途径和靶点,明确其组织选择性毒性的分子基础[45]。

苯甲酸钠对神经系统的双向调节作用凸显其矛盾性。健康动物模型中,苯甲酸钠可诱导健康个体发生氧化应激,引发焦虑、抑郁及认知功能障碍等神经毒性反应。但在神经退行性疾病或精神障碍模型中,苯甲酸钠通过抑制神经炎症、减少活性氧生成及上调脑源性神经营养因子表达等途径,显著改善病理表型。鉴于其治疗剂量和毒性剂量较为接近,在临床上受限于较窄的治疗窗口。未来可通过纳米载体(如脂质体、聚合物纳米粒)或靶向递送系统(如肝靶向肽修饰)优化其药代动力学特性,可能降低全身毒性并增强疗效。例如,针对神经退行性疾病的治疗,可设计血脑屏障穿透型纳米颗粒,实现脑内精准递送,减少对肝肾的负担。同时,缓释技术可维持稳态血药浓度,避免峰浓度引发的急性毒性[46]。

个体差异是决定苯甲酸钠效应方向的关键因素。健康个体中,苯甲酸钠通过抑制甘氨酸合成诱发氧化应激,导致肝肾损伤和神经行为异常;而甘氨酸代谢异常患者(高氨血症、非酮性高甘氨酸血症)则因其降血氨作用而获益。此外,年龄相关的代谢能力差异加剧了毒性风险:新生儿及儿童因肝酶系统发育不全,对苯甲酸钠的清除效率显著低于成人,更易发生毒性蓄积。未来可建立基于人群的代谢酶多态性数据库(如细胞色素 P450 酶系、甘氨酸-N-酰基转移酶),结合人工智能预测模型,实现用药方案的精准定制。如,通过检测患者的基因型(如 GLYAT 酶活性)或代谢标志物(如血浆甘氨酸水平),提前识别高风险人群,避免毒性累积。此外,儿童、孕妇及肝肾功能不全者的代谢特征需通过前瞻性队列研究进一步明确。针对苯甲酸钠诱导的氧化应激和甘氨酸耗竭,可联合抗氧化剂(如 N-乙酰半胱氨酸)或甘氨酸补充剂以减轻毒性。例如,在精神分裂症治疗中,苯甲酸钠与 D-丝氨酸联用已显示协同增效作用,未来可拓展至其他适应症。同时,需筛选天然化合物(如肉桂酸衍生物)作为苯甲酸钠的辅助剂,通过多靶点调控降低其副作用[47]。

综上,苯甲酸钠的“剂量-效应-个体”三元关系决定了其风险与获益的平衡。为实现安全应用,建议:(1)严格监管食品及药品中的添加剂量,建立动态监测体系;(2)临床治疗中依据患者年龄、制定个体化方案;(3)未来研究需阐明其组织特异性毒理机制,构建跨物种剂量预测模型,并探索其在神经保护、代谢调节等新领域的潜在价值,为苯甲酸钠的安全使用和有效治疗提供更坚实的科学依据。

致 谢

本研究受到重庆市自然科学基金面上项目(No.CSTB2023NSCQ-MSX0144)、重庆市教委科学技术研究项目(KJQN202204015、KJQN202402835)及重庆市博士后特别资助项目(2022CQBSHTB3064),重庆科技大学大学生科技创新训练计划项目(2004123)的联合资助,重庆科技大学研究生创新项目(YKJCX2421611)。

参考文献

- [1] Akolawole, J.S., Okoye, P.A.C. and Omokpariola, D. (2022) Effect of Storage on the Levels of Sodium Benzoate in Soft Drinks Sold in Some Nigerian Market with Exposure and Health Risk Assessment. *Environmental Analysis Health and*

- Toxicology*, **37**, e2022030. <https://doi.org/10.5620/caht.2022030>
- [2] Yazdanfar, N., Manafi, L., Ebrahiminejad, B., Mazaheri, Y., Sadighara, P., Basaran, B., *et al.* (2023) Evaluation of Sodium Benzoate and Potassium Sorbate Preservative Concentrations in Different Sauce Samples in Urmia, Iran. *Journal of Food Protection*, **86**, Article 100118. <https://doi.org/10.1016/j.jfp.2023.100118>
- [3] Ko, C., Liu, C., Chen, K., Sheu, F., Fu, L. and Chen, S. (2021) Microfluidic Colorimetric Analysis System for Sodium Benzoate Detection in Foods. *Food Chemistry*, **345**, Article 128773. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128773>
- [4] Afshar, M., Taheri, M.M.H., Adel, S., Golalipour, M.J. and Shahsavan, M. (2014) Fetal Malformations Due to Long Term Consumption of Sodium Benzoate in Pregnant BALB/C Mice. *Asian Journal of Pharmacology and Toxicology*, **2**, 1-7.
- [5] Imoni, J.P., Anuoluwapo, O.D., Babajide, O.A. and Akanni, O.J. (2020) Histological and Biochemical Studies of Germ Cell Toxicity in Male Rats Exposed to Sodium Benzoate. *Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences*, **22**, 51-69. <https://doi.org/10.9734/jamps/2020/v22i530174>
- [6] Rashedinia, M., Khodaei, F., Kholghipour, H. and Hosseinzadeh, M. (2019) Effect of Sodium Benzoate on Liver and Kidney Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzymes in Mice. *Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences*, **8**, Article 217. https://doi.org/10.4103/jrptps.jrptps_68_18
- [7] Kimani, B.G., Takó, M., Veres, C., Krisch, J., Papp, T., Kerekes, E.B., *et al.* (2023) Activity of Binary Combinations of Natural Phenolics and Synthetic Food Preservatives against Food Spoilage Yeasts. *Foods*, **12**, Article 1338. <https://doi.org/10.3390/foods12061338>
- [8] Warner, J.O. (2024) Artificial Food Additives: Hazardous to Long-Term Health? *Archives of Disease in Childhood*, **109**, 882-885. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-326565>
- [9] Lennerz, B.S., Vafai, S.B., Delaney, N.F., Clish, C.B., Deik, A.A., Pierce, K.A., *et al.* (2015) Effects of Sodium Benzoate, a Widely Used Food Preservative, on Glucose Homeostasis and Metabolic Profiles in Humans. *Molecular Genetics and Metabolism*, **114**, 73-79. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.11.010>
- [10] Chen, Y., Ma, Y. and Ma, W. (2009) Pharmacokinetics and Bioavailability of Cinnamic Acid after Oral Administration of *Ramulus cinnamomi* in Rats. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **34**, 51-56. <https://doi.org/10.1007/bf03191384>
- [11] Zhao, K., Chen, Y., Hong, S., Yang, Y., Xu, J., Yang, H., *et al.* (2019) Characteristics of B-Oxidative and Reductive Metabolism on the Acyl Side Chain of Cinnamic Acid and Its Analogues in Rats. *Acta Pharmacologica Sinica*, **40**, 1106-1118. <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0218-8>
- [12] Chen, Q., Huang, N., Huang, J., Chen, S., Fan, J., Li, C., *et al.* (2009) Sodium Benzoate Exposure Downregulates the Expression of Tyrosine Hydroxylase and Dopamine Transporter in Dopaminergic Neurons in Developing Zebrafish. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, **86**, 85-91. <https://doi.org/10.1002/bdrb.20187>
- [13] Sabour, A.N. and Ibrahim, I.R. (2019) Effect of Sodium Benzoate on Corticosterone Hormone Level, Oxidative Stress Indicators and Electrolytes in Immature Male Rats. *Scientific Journal of Medical Research*, **3**, 101-106. <https://doi.org/10.37623/sjmr.2019.31104>
- [14] Ibekwe, S.E., Uwakwe, A.A. and Monanu, M.O. (2007) *In Vivo* Effects of Sodium Benzoate on Plasma Aspartate Amino Transferase and Alkaline Phosphatase of Wistar Albino Rats. *Scientific Research and Essays*, **2**, 10-12.
- [15] Mahmoud, G.S., Sayed, S.A., Abdelmawla, S.N. and Amer, M.A. (2019) Positive Effects of Systemic Sodium Benzoate and Olanzapine Treatment on Activities of Daily Life, Spatial Learning and Working Memory in Ketamine-Induced Rat Model of Schizophrenia. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, **11**, 21-30.
- [16] El-Shennawy, L., Kamel, M.A.E., Khalaf, A.H.Y. and Yousef, M.I. (2020) Dose-Dependent Reproductive Toxicity of Sodium Benzoate in Male Rats: Inflammation, Oxidative Stress and Apoptosis. *Reproductive Toxicology*, **98**, 92-98. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.08.014>
- [17] Kehinde, O.S., Christianah, O.I. and Oyetunji, O.A. (2018) Ascorbic Acid and Sodium Benzoate Synergistically Aggravates Testicular Dysfunction in Adult Wistar Rats. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, **10**, 39-46.
- [18] van West, D., Claes, S. and Deboutte, D. (2009) Differences in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Functioning among Children with ADHD Predominantly Inattentive and Combined Types. *European Child & Adolescent Psychiatry*, **18**, 543-553. <https://doi.org/10.1007/s00787-009-0011-1>
- [19] Corominas-Roso, M., Palomar, G., Ferrer, R., Real, A., Nogueira, M., Corrales, M., *et al.* (2015) Cortisol Response to Stress in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **18**, pyv027. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv027>
- [20] Dunn, G.A., Nigg, J.T. and Sullivan, E.L. (2019) Neuroinflammation as a Risk Factor for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **182**, 22-34. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.05.005>

- [21] Joseph, N., Zhang-James, Y., Perl, A. and Faraone, S.V. (2013) Oxidative Stress and ADHD. *Journal of Attention Disorders*, **19**, 915-924. <https://doi.org/10.1177/1087054713510354>
- [22] Noorafshan, A., Erfanizadeh, M. and Karbalay-Doust, S. (2014) Stereological Studies of the Effects of Sodium Benzoate or Ascorbic Acid on Rats' Cerebellum. *Saudi Medical Journal*, **35**, 1494-1500.
- [23] McDougal, E., Gracie, H., Oldridge, J., Stewart, T.M., Booth, J.N. and Rhodes, S.M. (2021) Relationships between Cognition and Literacy in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *British Journal of Developmental Psychology*, **40**, 130-150. <https://doi.org/10.1111/bjdp.12395>
- [24] Bateman, B. (2004) The Effects of a Double Blind, Placebo Controlled, Artificial Food Colourings and Benzoate Preservative Challenge on Hyperactivity in a General Population Sample of Preschool Children. *Archives of Disease in Childhood*, **89**, 506-511. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.031435>
- [25] Pinho, R., Wang, B., Becker, A., Rothenberger, A., Outeiro, T.F., Herrmann-Lingen, C., *et al.* (2018) Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Is Associated with Reduced Levels of Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Adolescents. Data from the Population-Based German KIGGS Study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, **20**, 496-504.
- [26] Khoshnoud, M.J., Siavashpour, A., Bakhshizadeh, M. and Rashedinia, M. (2017) Effects of Sodium Benzoate, a Commonly Used Food Preservative, on Learning, Memory, and Oxidative Stress in Brain of Mice. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **32**, e22022. <https://doi.org/10.1002/jbt.22022>
- [27] Noorafshan, A., Erfanizadeh, M. and Karbalay-Doust, S. (2014) Sodium Benzoate, a Food Preservative, Induces Anxiety and Motor Impairment in Rats. *Neurosciences*, **19**, 24-28.
- [28] Betts, J.F., Schweimer, J.V., Burnham, K.E., Burnet, P.W.J., Sharp, T. and Harrison, P.J. (2014) D-Amino Acid Oxidase Is Expressed in the Ventral Tegmental Area and Modulates Cortical Dopamine. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, **6**, Article 11. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2014.00011>
- [29] Lai, C., Lane, H. and Tsai, G.E. (2012) Clinical and Cerebral Volumetric Effects of Sodium Benzoate, a D-Amino Acid Oxidase Inhibitor, in a Drug-Naïve Patient with Major Depression. *Biological Psychiatry*, **71**, e9-e10. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.034>
- [30] Sershen, H., Hashim, A., Dunlop, D.S., Suckow, R.F., Cooper, T.B. and Javitt, D.C. (2016) Modulating NMDA Receptor Function with D-Amino Acid Oxidase Inhibitors: Understanding Functional Activity in PCP-Treated Mouse Model. *Neurochemical Research*, **41**, 398-408. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-1838-8>
- [31] De Luca, V., Viggiano, E., Messina, G., Viggiano, A., Borlido, C., Viggiano, A., *et al.* (2008) Peripheral Amino Acid Levels in Schizophrenia and Antipsychotic Treatment. *Psychiatry Investigation*, **5**, Article 203. <https://doi.org/10.4306/pi.2008.5.4.203>
- [32] Lin, C., Liang, S., Chang, Y., Ting, S., Kao, C., Wu, Y., *et al.* (2015) Adjunctive Sarcosine Plus Benzoate Improved Cognitive Function in Chronic Schizophrenia Patients with Constant Clinical Symptoms: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The World Journal of Biological Psychiatry*, **18**, 357-368. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1117654>
- [33] Lin, C., Lin, C., Chang, Y., Huang, Y., Chen, P., Yang, H., *et al.* (2018) Sodium Benzoate, a D-Amino Acid Oxidase Inhibitor, Added to Clozapine for the Treatment of Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biological Psychiatry*, **84**, 422-432. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.12.006>
- [34] Hashimoto, K. (2019) Recent Advances in the Early Intervention in Schizophrenia: Future Direction from Preclinical Findings. *Current Psychiatry Reports*, **21**, Article No. 75. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1063-7>
- [35] Brahmachari, S., Jana, A. and Pahan, K. (2009) Sodium Benzoate, a Metabolite of Cinnamon and a Food Additive, Reduces Microglial and Astroglial Inflammatory Responses. *The Journal of Immunology*, **183**, 5917-5927. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803336>
- [36] Modi, K.K., Roy, A., Brahmachari, S., Rangasamy, S.B. and Pahan, K. (2015) Cinnamon and Its Metabolite Sodium Benzoate Attenuate the Activation of P21rac and Protect Memory and Learning in an Animal Model of Alzheimer's Disease. *PLOS ONE*, **10**, e0130398. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130398>
- [37] Khasnavis, S. and Pahan, K. (2011) Sodium Benzoate, a Metabolite of Cinnamon and a Food Additive, Upregulates Neuroprotective Parkinson Disease Protein DJ-1 in Astrocytes and Neurons. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, **7**, 424-435. <https://doi.org/10.1007/s11481-011-9286-3>
- [38] Lane, H., Tu, C., Lin, W. and Lin, C. (2021) Brain Activity of Benzoate, a D-Amino Acid Oxidase Inhibitor, in Patients with Mild Cognitive Impairment in a Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Clinical Trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **24**, 392-399. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab001>
- [39] Lin, C., Chen, P., Chang, Y., Chuo, L., Chen, Y., Tsai, G.E., *et al.* (2014) Benzoate, a D-Amino Acid Oxidase Inhibitor, for the Treatment of Early-Phase Alzheimer Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biological Psychiatry*, **75**, 678-685. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.010>

-
- [40] Rezaei, N., Amirghofran, Z., Nikseresht, A., Ashjazade, N., Zoghi, S., Tahvili, S., *et al.* (2016) *In Vitro* Effects of Sodium Benzoate on Th1/Th2 Deviation in Patients with Multiple Sclerosis. *Immunological Investigations*, **45**, 679-691. <https://doi.org/10.1080/08820139.2016.1208216>
- [41] Ma, F., Wang, H., Yang, X., Wu, Y., Liao, C., Xie, B., *et al.* (2021) Controlled Release of Ciliary Neurotrophic Factor from Bioactive Nerve Grafts Promotes Nerve Regeneration in Rats with Facial Nerve Injuries. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **110**, 788-796. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37327>
- [42] Thomas, J., George, A., Mrittika, S., Ahmad, B. and Wilcox, G. (2024) A Case of Hyperammonemia Not Attributable to Liver Disease and Treated with IV Ammonia Scavengers. *Cureus*, **16**, e74028. <https://doi.org/10.7759/cureus.74028>
- [43] Hennermann, J.B., Berger, J., Grieben, U., Scharer, G. and Van Hove, J.L.K. (2011) Prediction of Long-Term Outcome in Glycine Encephalopathy: A Clinical Survey. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **35**, 253-261. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9398-1>
- [44] Bjoraker, K.J., Swanson, M.A., Coughlin, C.R., Christodoulou, J., Tan, E.S., Fergeson, M., *et al.* (2016) Neurodevelopmental Outcome and Treatment Efficacy of Benzoate and Dextromethorphan in Siblings with Attenuated Nonketotic Hyperglycinemia. *The Journal of Pediatrics*, **170**, 234-239. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.12.027>
- [45] 叶研, 胡丽, 蔡卫红, 等. 苯甲酸对人群健康影响的研究进展[J]. 环境卫生学杂志, 2016, 6(6): 451-456.
- [46] Oladele, J.O., Oladele, O.T., Ademiluyi, A.O., Oyeleke, O.M., Awosanya, O.O. and Oyewole, O.I. (2020) Chaya (*Jatropha tanjorensis*) Leafs Protect against Sodium Benzoate Mediated Renal Dysfunction and Hepatic Damage in Rats. *Clinical Phytoscience*, **6**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/s40816-020-00160-5>
- [47] 李梦东, 聂青和. 重视肝衰竭并发症的诊治研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(2): 113-116.