

β -羟基- β -甲基丁酸钙安全性和有效性研究进展

田林, 陈锦瑶*

(四川大学华西公共卫生学院, 四川省食品安全监测与风险评估重点实验室, 成都 610041)

摘要: β -羟基- β -甲基丁酸钙(calcium β -hydroxy- β -methyl butyrate, CaHMB)是 β -羟基- β -甲基丁酸(β -hydroxy- β -methyl butyric acid, HMB)的钙盐。CaHMB已通过美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的一般公认安全(generally recognized as safe, GRAS)认定和中国的新食品原料申请。近年来CaHMB在运动营养食品、特殊医学用途配方食品(Food for Special Medical Purpose, FSMP)中的应用逐渐增多。本文对CaHMB在毒理学研究和人群试食试验中的安全性及有效性进行综述, 以期为其安全有效的应用提供依据。国内外批准使用情况、毒理学研究和人群试食试验均表明CaHMB的安全性较高。人群试食试验提示补充CaHMB可能具有一些有益的健康效应, 包括增加老年人、艾滋病或癌症患者等的体重、瘦体组织、肌肉质量和力量, 减少肌肉损伤以及在阻抗训练中增加耐力, 在预防或改善肌肉减少等方面有较好的应用前景, 但CaHMB对阻抗训练人群的有效性有待进一步研究。

关键词: β -羟基- β -甲基丁酸钙; β -羟基- β -甲基丁酸; 安全性评估; 有效性

Research progress on the safety and effectiveness of calcium β -hydroxy- β -methyl butyrate

TIAN Lin, CHEN Jin-Yao*

(West China School of Public Health, Sichuan University, Food Safety Monitoring and Risk Assessment Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT: Calcium β -hydroxy- β -methyl butyrate (CaHMB) is the calcium salt of β -hydroxy- β -methyl butyric acid (HMB). CaHMB has been certified as generally recognized as safe (GRAS) by Food and Drug Administration (FDA) and passed application for new food ingredients in China. Recently, the application of CaHMB in food for sports nutrition and food for special medical purpose (FSMP) has gradually increased. The safety and effectiveness of CaHMB in toxicology studies and population-based trials were reviewed in order to provide the basis for its safe and effective application. The approved use, toxicology studies and population-based trials showed that CaHMB is safe. Population trials suggest supplementing CaHMB may have some beneficial health effects, including increasing body weight, lean tissue, muscle mass, strength, reducing muscle injury in the old, AIDS or cancer patients, and increasing endurance in resistance training. It has good application prospects in prevention or improvement of muscle loss, but the effectiveness of CaHMB for resistance training population needs to be further studied.

KEY WORDS: calcium β -hydroxy- β -methyl butyrate; β -hydroxy- β -methyl butyric acid; safety evaluation; effectiveness

*通信作者: 陈锦瑶, 博士, 副教授, 主要研究方向为食品安全与风险评估。E-mail: umbrellayy@163.com

*Corresponding author: CHEN Jin-Yao, Ph.D, Associate Professor, West China School of Public Health, Sichuan University, Food Safety Monitoring and Risk Assessment Key Laboratory of Sichuan Province, NO.16, Section 3, Renmin South Road, Chengdu 610041, China. E-mail: umbrellayy@163.com

0 引言

β -羟基- β -甲基丁酸钙(calcium β -hydroxy- β -methyl butyrate, CaHMB)在体内发挥作用的形式为 β -羟基- β -甲基丁酸(β -hydroxy- β -methyl butyric acid, HMB)是亮氨酸的次要代谢产物,人体内约5%的亮氨酸可被代谢为HMB, HMB能有效地防止肌肉蛋白质分解。2005年, CaHMB被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)确定为一般公认安全(generally recognized as safe, GRAS)物质,批准用于特殊医学用途配方食品(food for special medical purpose, FSMP)和常规食品中,推荐摄入量为3.0 g/d; 2009年FDA批准将其使用量增加到6 g/d。2011年中国卫生部批准CaHMB作为新资源食品用于运动营养食品、FSMP中,每日食用量不超过3 g, 2017年将其使用范围扩大至饮料、乳及乳制品、可可制品、巧克力及巧克力制品、糖果、烘焙食品、运动营养食品和FSMP中。近年来, CaHMB在FSMP及其他种类食品中的应用逐渐增多,亟需对其安全性及有效性进行评估,为其进一步安全应用提供依据。

本文对CaHMB的安全性和功能研究结果进行了系统综述,以期对CaHMB在食品中的安全应用提供理论支撑和指导。

检索策略如下:在Pubmed、Embase、中国知网及万方数据库以“CaHMB”“ β -hydroxy- β -methylbutyrate”为关键词进行检索,检索期限为数据库收录日期至2021年4月。纳入标准:CaHMB或HMB毒代动力学、毒理学试验、人群试食试验研究的中英文文献。排除标准:重复研究文献;随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)受试者丢失率大于60%。

1 毒理学研究

1.1 毒代动力学

HMB在哺乳动物体内由亮氨酸代谢产生,并天然存在于各种食物中,包括鳄梨、柑橘类水果、花椰菜、苜蓿和一些鱼类中。动物研究显示,大约5%摄入的亮氨酸被代谢为HMB。在典型的生理条件下,健康成年人每天由亮氨酸代谢可产生300~400 mg HMB^[1]。

HMB是亮氨酸代谢紊乱最可靠和最稳定的指标之一。LANDAAS等^[2]和YU等^[3]发现在患有导致内源性HMB生成增加的亮氨酸代谢紊乱的患者中,HMB在尿液中的浓度比对照组高1~8倍。研究未能在代谢紊乱患者的血浆样本中检测到HMB,提示亮氨酸代谢紊乱患者体内内源性生成增加的HMB可通过尿液有效排出。NISSEN等^[4]定量收集受试者2天尿液并测定其中的HMB,校正内源性产生的HMB后,尿液中HMB的排泄量约占摄入HMB的43%。VUKOVICH等^[5]的随机试验发现,血清中HMB的半衰期约为2.5 h,9 h后达到基线水平,且70%~85%的口服HMB会在体内进一步代

谢。可认为HMB在体内能有效代谢和排泄,不易蓄积。

1.2 毒理学试验

日本食品研究室(Japan Food Research Laboratories, JFRL)开展了3项遗传毒性试验(细菌回复突变试验、体外哺乳类细胞染色体畸变试验、哺乳动物红细胞微核试验)评估CaHMB遗传毒性,结果均为阴性^[6]。BAXTER等^[7]用SD大鼠进行了90 d经口毒性试验,将20只雄性和20只雌性大鼠分别随机分为4组,持续喂食含0%、1%、2%或5% CaHMB的饲料91 d,结果显示,所有剂量组均未观察到与受试物相关的不良反应,其中,5% CaHMB为未观察到有害作用水平(no observed adverse effect level, NOAEL),即雄性3493 mg/(kg·bw)雌性4163 mg/(kg·bw)。FULLER等^[8]也通过90 d经口毒性试验评估HMB游离酸(β -hydroxy- β -methyl butyric free acid, HMBFA)的安全性。HMBFA所致血清HMB浓度升高水平高于等量CaHMB的作用,试验结果表明HMBFA的NOAEL为4%拌饲浓度,即雄性为2480 mg/(kg·bw),雌性为2830 mg/(kg·bw)。遗传毒性试验和90 d经口毒性试验表明CaHMB在体外和大鼠体内安全性较高。

2 人体试食试验研究

系统回顾和Meta分析表明HMB和含有HMB的补充剂能增加老年人的去脂体重(fat free mass, FFM),有助于改善其体成分^[9-10];在临床应用中也有效增加肌肉质量和力量^[11-12]。但COUREL-IBANEZ等^[13]的Meta分析表明,在50~80岁的成年人中,与单独锻炼相比,体育锻炼时补充HMB在改善体成分、肌肉力量或身体表现方面没有或有相当弱的影响。但该结论与HMB能改善肌肉质量和维持肌肉力量并不矛盾,对于虚弱、活动受限和/或认知障碍的老年人,HMB干预结合运动是很有必要的。因此CaHMB在不同人群中的作用效果存在差异性。

共检索到了47篇人体干预试验研究文献,主要集中于CaHMB对健康人群及健康受损人群的随机对照研究。其中1篇因受试者丢失率大于60%被排除。HMB的安全性在动物和人群中都已得到证实^[14],近年来研究主要针对其改善体成分的有效性进行探讨。

2.1 针对健康受损人群单独食用CaHMB的研究

共有7项RCT评估了患病人群每日补充3 g CaHMB或HMB的影响。NAKAMURA等^[15]探讨了HMB复合补充剂对重症加强护理病房(intensive care unit, ICU)患者的作用,结果表明HMB复合物并不能抑制危重病人的肌肉损失,与VIANA等^[16]得出的结论(见表1)一致。除ICU患者, CaHMB对健康受损人群可能具有减少肌肉损伤和丢失、抗炎、改善氮平衡、减缓蛋白质代谢等作用;对于肝硬化和肝移植患者补充HMB能增强肝功能,减轻衰弱。

表 1 健康受损人群单独补充 CaHMB 的研究
Table 1 Research on health-compromised people supplementing CaHMB alone

编号	研究对象	持续时间	结论	参考
1	机械通气治疗的慢性阻塞性肺疾病患者 34 例	7 d		[17]
2	老年管饲患者 79 例	2~4 周	均未报道补充 CaHMB 产生的不良效应;	[18]
3	创伤患者 100 例	14 d	CaHMB 有助于减少老年人的肌肉损伤和丢失, 但对于 ICU 患者, 可能没有作用或作用较弱; 且可能具有抗炎、改善氮平衡、减缓蛋白质代谢的作用; 对于肝硬化和肝移植患者补充 HMB 能增强	[19]
4	维持性血液透析的肾衰竭患者 33 例	6 个月	肝功能, 减轻衰弱。	[20]
5	采用机械通气治疗的 ICU 患者 37 例	26 d		[16]
6	男性肝移植患者 22 例	12 周		[21]
7	肝硬化患者 22 例	12 周		[22]

2.2 针对健康受损人群食用含 CaHMB 膳食补充剂的研究

OLVEIRA 等^[23]为评估肺康复(pulmonary rehabilitation, PR)和 PR 中加入富含 HMB (1.5 g)的高蛋白口服营养补充剂(oral nutritional supplement, ONS)的效果, 纳入非囊性纤维化支气管扩张症患者 30 例干预 12 周。在 12 周和 24 周时, PRONS 组的骨密度、平均和最大握力测量、上臂肌围、生理功能量表得分和前白蛋白较基线显著增加, PR 组只有平均握力和前白蛋白在 12 周和 24 周显著增加, 提示 PRONS 可改善支气管扩张患者的体成分、骨密度、肌力和生理功能。左丹等^[24]探究了含 HMB 的 ONS 对髋部骨折老年患者肌肉减少症的临床作用, 对 58 名受试者进行 6 周干预, 结论与 MALAFARINA 等^[25]的研究结论一致。

RONDANELLI 等^[26]开展的随机双盲对照试验发现肥胖 I 级和超重的绝经后妇女摄入 Abound[®](由 L-谷氨酰胺、L-精氨酸、酸度调节剂 E330、CaHMB 等组成)4 周后内脏脂肪组织显著减少($P=0.01$), 皮肤状况(光泽、柔韧性和皱纹)改善, 同时保持 FFM。但受试对象仅 20 名, 且未在干预部分明确说明干预剂量。HASHEMPOUR 等^[27]发现超重

女性补充 HMB 六周可增加肌肉力量。一项单中心 RCT 研究表明 70 岁以上因轻微创伤住院的患者服用 Abound[®](HMB 2.4 g/d) 2 周不能改善肌肉减少、肌肉无力或身体功能衰退。但研究期间仅试验组有对象进入重症监护室, 危重病人在急性期需减少氨基酸摄入量^[28]。NAGANUMA 等^[29]发现预防性补充 Abound[™] (HMB 2.4 g/d)可有效预防晚期肝癌患者使用索拉非尼治疗引起的手足皮肤反应(hand-foot skin reaction, HFSR), HFSR 会导致治疗中断。

在已发表的文献中, 共检索出 13 项涉及健康受损人群服用 Juven[®]产品或 Ensure 产品(均为含 CaHMB 的特殊医学用途配方食品)的临床 RCT。各项研究试验组均采用 CaHMB 3 g/d 的剂量进行干预, 干预周期从 10 天~24 周。结果均未报告与受试产品相关的不良反应, 其中 10 项研究支持 CaHMB 及 HMB 的有益健康效应, 包括增加瘦体重(lean body mass, LBM)、提高肌肉力量、缩短创面愈合时间、促进皮下插管患者胶原蛋白沉积等。表 2 简要总结了各个研究人群特征、安全性和功能性研究结果。

表 2 针对健康受损人群食用 Juven[®]产品或 Ensure 的研究
Table 2 Research on health-compromised people consuming Juven[®] or Ensure

编号	研究人群特征	研究结果			参考
		安全指标	功能指标	不良反应事件	
1	体重减轻 > 5%并预计存活时间在 3 个月及以上的晚期实体瘤患者 32 名	Juven [®] 组显示血尿素氮、血尿酸和血磷水平显著增加($P<0.05$); 其他肝、肾功能指标, 血液学指标无统计学差异	4 周时, Juven [®] 组 LBM 平均增加显著高于对照组($P=0.02$); 12 周时, Juven [®] 组的体重高于对照组	无	[30-31]
2	过去 3 个月里体重减轻 $\geq 5\%$ 的艾滋病病毒感染患者 43 名	Juven [®] 组的血尿酸素增加($P<0.001$), 白细胞、淋巴细胞和单核细胞量显著增加; 各组其他肝、肾功能指标, 血液学指标无统计学差异	Juven [®] 组中体重和瘦组织平均增加更多($P=0.003$), 脂肪量无统计学差异; Juven [®] 组的 HIV 病毒载量降低($P=0.007$)	无	[31-32]

表 2(续)

编号	研究人群特征	研究结果			参考
		安全指标	功能指标	不良反应事件	
3	类风湿关节炎患者 40 名	身体机能、疾病程度或肝功能检测等指标无统计学差异	两组均未观察到体重及体成分的测量随时间的变化	与对照组相比, Juven®组报告肠胃不适的患者较少(67%: 28%, $P= .02$)	[33]
4	70 岁及以上的健康皮下插管志愿者 35 名	肝、肾功能均未检测到异常; Juven®组的血浆精氨酸和鸟氨酸高于基线和对对照组	第 14 d 时, Juven®组羟脯氨酸在皮下插管的水平较高, 促进胶原蛋白沉积	无	[34]
5	施行全膝关节置换术后的膝关节炎患者 23 名, 平均年龄 70.5 岁	-	对照组在手术后肌肉力量有明显的丧失, 试验组没有	未报告	[35]
6	腹部恶性肿瘤开放手术患者 60 名	-	组间并发症发生率、体成分、握力、皮肤含水量均无统计学差异	未报告	[36]
7	接受腹腔镜胃旁路移植术 30 名	-	8 周时, 组间体重、体重指数(body mass index, BMI)、LBM 和静息代谢率无统计学意义	未报告	[37]
8	营养不良并因骨科手术住院的患者 62 名	-	Ensure 组创面愈合时间明显短于对照组($P<0.05$); 活动患者数量比例(81.3%)明显高于对照组(26.7%)($P=0.001$); Ensure 组肌肉力量显著增加, 骨科术后相关并发症减少	未报告	[38]
9	接受康复治疗的髌骨骨折患者 92 名	血红蛋白、白蛋白、肌酐、总胆固醇、甘油三酯、胰岛素、细胞因子(IL-1、IL-6、TNF- α)等评估指标无统计学差异	相比于对照组, Ensure 组能够维持 BMI ($P<0.001$)和四肢瘦体重($P=0.020$)	未报告	[25]
10	31 名 65 岁及以上社区老年人	-	补充 Juven®可显著增加健康老年人的总瘦体重($P<0.05$)		[39]
11	老年营养不良住院成年人 652 名	-	Ensure 组 90 d 死亡率显著降低(4.8%: 9.7%; $P=0.018$); Ensure 组的饮食摄入、体重、BMI 和握力得到改善	两组患者中有相同比例的患者报告了不良反应	[40-41]
12	年龄较大(65 岁以上)、少肌症、营养不良患者 330 名	-	两组肌肉质量、手和腿的力量以及步态速度均提高	Ensure 组胃肠道不良事件为 28.5%, 对照组为 32.5%, 组间无统计学差异	[42]
13	65-80 岁前虚弱老年人 62 名	-	试验组大腿中部横截面积增加($P=0.045$); 体重和 BMI 显著增加($P=0.019$)。	未报告	[43]

注: “-”表示文献中无此项; IL-1: interleukin-1, 白细胞介素-1; IL-6: interleukin-6, 白细胞介素-6; TNF- α : tumor necrosis factor- α , 肿瘤坏死因子- α 。

有 6 项研究探讨了 CaHMB 及含 CaHMB 膳食补充剂对老年人群健康的影响(其中 4 项在表 2 的 10~13)。最新研究^[44]为一项双盲 RCT, 针对新加坡 65 岁及以上有中度或高度营养不良风险的社区居民。811 名受试者随机分为试验组(每天两次含 0.74 g CaHMB 的 ONS+饮食咨询)和对对照组(安慰剂+饮食咨询), 干预周期为 180 d。干预组的体重、BMI 和上臂中部周长在研究期间显著高于对照剂组($P<0.001$); 干预组第 90 d 的腿部力量显著大于对照组

($P=0.030$)。一项长达 12 个月的研究^[43]证明长期补充 ONS (Ensure® Plus Advance)改善了社区居住的前虚弱老年人的营养状况、肌肉质量、身体表现和肌内肥胖症。一项多中心研究^[45]对因心血管疾病和肺部事件住院的 65 岁及以上营养不良老年人 652 名(CaHMB 3 g/d)进行为期 90 d 的干预, 试验组握力显著高于对照组($P=0.043$)。6 项研究均支持 CaHMB 对老年人的有益健康效应。

综上, 在检索出的 23 项针对健康受损人群食用含

CaHMB 膳食补充剂的研究中, 19 项研究支持 CaHMB 对健康受损人群的作用, 包括艾滋病、肿瘤、营养不良、髌骨骨折、肥胖患者等, 且近几年开始关注 CaHMB 对超重肥胖人群的影响。

2.3 针对健康人群食用 CaHMB 或 HMB 的研究

多数针对健康人群食用 CaHMB 的研究评估 CaHMB 对体力、肌体组成、肌肉损伤或耐力的影响, 并对不良反应进行了监测, 均未发现与受试产品相关的安全性指标差异及不良反应。研究主题多为评估补充 CaHMB 的功能, 部分研究也分析了血液化学和血液学指标等安全指标, 各项研究试验组采用 CaHMB 或 HMB 进行干预, 补充量为 0.5~6 g/d, 干预周期从 8 d~1 年, 详见表 3。

表 3 中 1~6 均探讨了 HMB 在阻抗训练中的作用, 2 项

研究表明对于有阻抗训练习惯的人来说, 补充 HMB 并不能增加 FFM 和肌肉力量、减少肌肉损伤, 3 项研究表明在未经过阻抗训练的人群中, 补充 HMB 可能具有增加 FFM 和肌肉力量等作用。TRITTO 等^[53]研究表明在接受阻抗训练并摄入最佳蛋白质量的男性中, CaHMB 不能增强肌肉肥大或减少肌肉损伤。JAKUBOWSKI 等^[54]也说明在阻抗训练中, 与添加到乳清蛋白中的亮氨酸相比, 添加到乳清蛋白中的 HMB 没有引起肌肉质量、力量或激素浓度的增加。TSUCHIYA 等^[55-56]研究了未经训练男性补充 1.5 g 和 3 g HMB 对偏心收缩(eccentric contraction, ECC)后肌肉损伤的影响, 发现对于涉及 ECC 运动(如阻抗运动或跳跃运动)的人群来说, 每天补充 1.5 g HMB 在 ECC 之后的肌肉功能障碍和关节灵活性方面发挥了有益作用, 而 3 g 比 1.5 g 更有效。

表 3 针对健康人群食用 CaHMB 或 HMB 的研究
Table 3 Research on healthy people consuming CaHMB or HMB

编号	研究人群特征	研究结果		参考
		安全指标	功能指标	
1	40 名经过阻抗训练的男性运动员, 平均年龄 25±1 岁; 试验期间照常训练	各组间肝、肾功能, 血液学等指标无统计学差异	试验组在全身合成/分解代谢状态、肌肉和肝脏酶释放、FFM、脂肪质量、体脂比及全身力量等一般标记物无统计学差异	[46]
2	男性 28 名, 19~22 岁, 大部分受试者试验前有锻炼; 试验期间接受阻抗训练	-	试验组 FFM 在第 2 周和第 4~6 周显著增加 ($P<0.05$)	[4]
3	男性专业运动员 25 名, 试验期间参加训练	尿素和肌酐值均在正常参考范围内	HMB 给药对力量增加、LBM、肌肉蛋白转换和肌肉损伤的生化标记物均没有影响	[47]
4	39 名男性, 19~29 岁; 试验前至少 3 个月没有接受阻抗训练, 试验期间接受阻抗训练	生化指标、大部分血浆氨基酸浓度、血浆酶浓度无统计学差异	HMB 显著降低了运动诱导的肌肉蛋白水解 ($P<0.04$), 相比于对照组, 试验组体重增加 ($P<0.02$)	[4]
5	37 名未经训练的男性, 18~29 岁; 研究期间接受阻抗训练	CaHMB3 g/d 组的个体嗜碱性粒细胞平均增加更大, 血液指标、血脂、血尿酸素、葡萄糖均在正常范围, 组间无统计学差异	组间全身力量、体脂无统计学差异; 38 mg/kg·d HMB 组的 FFM 增加幅度较大 ($P<0.05$); 在评估膝关节伸肌的力量速度特征中, 在 0 rad/s 时, 38 mg/kg·d HMB 组的速度明显提高 ($P<0.05$)	[48-49]
6	未经过阻抗训练的受试者 31 名, 平均年龄 70±1 岁; 试验期间接受训练	-	试验组 FFM 增加(0.8±0.4) kg, 对照组减少(0.2±0.3) kg ($P=0.08$); 试验组体脂丢失率提高 ($P=0.05$), 体脂百分比减少更多 ($P<0.05$)	[50]
7	年龄 ≥65 岁的受试者 77 名	肝、肾功能指标, 血脂、血清化学指标, 血液、尿液标志物均没有统计学差异	试验组瘦组织增加, 对照组无变化; 相比与对照组, 试验组的体细胞质量增加 1.6% ($P=0.002$), LBM 增加 1.2% ($P=0.05$); 在 3 个月和 12 个月时, 试验组的蛋白质周转率增加 8% 和 12%, 对照组的蛋白质周转率分别下降 11% 和 9% ($P<0.01$)	[51]
8	40 名未经训练的大学生(男), 试验期间不改变习惯	-	摄入 HMB 能减少炎症生物标志物, 包括 C 反应蛋白和白细胞介素-6	[52]

除膳食补充剂,部分研究还探索了 HMB 与功能物质或营养素联用对人体健康的影响。KACZKA 等^[57]探究了同时补充 CaHMB 和 L-精氨酸- α -酮戊二酸盐(L-arginine α -ketoglutarate, AAKG)的作用。受试者为 40 名 14~17 岁从事中距离跑步至少 2 年的青少年,结果表明,在训练期间每天补充 7.5 g CaHMB 和 10 g AAKG 可能有助于防止跳跃性能下降。STAHN 等^[58]发现与单独补充乳清蛋白相比, HMB 联合乳清蛋白补充可以进一步增加健康成人训练诱导的 FFM。但研究对象为未经训练的个体,结果暂不能推断到训练有素的运动员,且二者联合使用的最佳剂量尚未阐明。

在一项 12 周的双盲 RCT 中,试验组($n=33$)接受每份含 3 g HMB, 1000 IU 维生素 D 和 500 mg 维生素 C 的强化酸奶,对照组($n=33$)接受纯酸奶。试验组握力提高和步速增加($P<0.001$),血清维生素 D、胰岛素样生长因子-1 水平显著增加($P<0.001$),丙二醛水平下降幅度更大($P=0.008$),对照组 C 反应蛋白显著增加。提示该强化酸奶不仅可以增强肌肉力量和功能,还可以调节合成代谢和炎症状况^[59]。

综上,在检索出的 15 项针对健康人群食用 CaHMB 或 HMB 的研究中,11 项研究支持 CaHMB 或 HMB 对健康人群的有益健康效应,另 4 项研究的受试对象均为有阻抗训练习惯,并在研究期间接受训练的男性,提示现有研究不支持 CaHMB 或 HMB 对有阻抗训练习惯人群的健康促进作用。

3 总 结

毒代动力学、毒理学试验及人群试食试验结果均表明, CaHMB 的安全性较高。现有研究表明,对于有阻抗训练习惯的人群,补充 CaHMB 无明显作用;对于未经训练的人群,补充 CaHMB 可能具有抗炎、增加 FFM 和肌肉力量的作用。肌肉减少与肿瘤、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病等疾病密切相关^[60],对于老年人、艾滋病或癌症患者,补充 CaHMB 能够改善体成分,增加瘦体重、肌肉质量和肌肉力量。逆转低质量肌肉可能改善癌症治疗的结果、生活质量及死亡率^[61]。已有一定证据证明了含 CaHMB 复合物对老年人及患病人群的效果, CaHMB 单独补充的有效性还需进一步证实^[62-64],尤其 CaHMB 对阻抗训练人群的有效性有待进一步研究。

参考文献

- [1] VUKOVICH MD, SLATER G, MACCHI MB, *et al.* β -hydroxy- β -methyl butyrate (HMB) kinetics and the influence of glucose ingestion in humans [J]. *J Nutr Biochem*, 2001, 12(11): 631-639.
- [2] LANDAAS S. Increased urinary excretion of 3-hydroxyisovaleric acid in patients with ketoacidosis [J]. *Clin Chim Acta*, 1974, 54(1): 39-46.
- [3] YU WM, KUHARA T, INOUE Y, *et al.* Increased urinary excretion of β -hydroxyisovaleric acid in ketotic and non-ketotic type II diabetes mellitus [J]. *Clin Chim Acta*, 1990, 188(2): 161-168.
- [4] NISSEN S, SHARP R, RAY M, *et al.* Effect of leucine metabolite β -hydroxy- β -methyl butyrate on muscle metabolism during resistance-exercise training [J]. *J Appl Physiol*, 1996, 81(5): 2095-2104.
- [5] VUKOVICH MD, DREIFORT GD. Effect of β -hydroxy- β -methyl butyrate on the onset of blood lactate accumulation and O_2 peak in endurance-trained cyclists [J]. *J Strength Cond Res*, 2001, 15(4): 491-497.
- [6] PITCHFORD LM, FULLER JJ, RATHMACHER JA. Genotoxicity assessment of calcium β -hydroxy- β -methyl butyrate [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2018, 100: 68-71.
- [7] BAXTER JH, CARLOS JL, THURMOND J, *et al.* Dietary toxicity of calcium β -hydroxy- β -methyl butyrate (CaHMB) [J]. *Food Chem Toxicol*, 2005, 43(12): 1731-1741.
- [8] FULLER JJ, ARP LH, DIEHL LM, *et al.* Subchronic toxicity study of β -hydroxy- β -methyl butyric free acid in Sprague-Dawley rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 67: 145-153.
- [9] LIN Z, ZHAO Y, CHEN Q. Effects of oral administration of β -hydroxy β -methyl butyrate on lean body mass in older adults: A systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Geriatr Med*, 2021, 12(2): 239-251.
- [10] COSTA RN, ALVIM GM, OLIVEIRA DAD, *et al.* Effects of β -hydroxy- β -methyl butyrate supplementation on elderly body composition and muscle strength: A review of clinical trials [J]. *Ann Nutr Metab*, 2021: 1-7.
- [11] BEAR DE, LANGAN A, DIMIDI E, *et al.* β -Hydroxy- β -methyl butyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: A systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 109(4): 1119-1132.
- [12] BEAR DE, CRUZ-JENTOFT AJ, STOUT JR. β -hydroxy- β -methyl butyrate supplementation in older persons-An update [J]. *Curr Opin Clin Nutr*, 2021, 24(1): 48-52.
- [13] COUREL-IBANEZ J, VETROVSKY T, DADOVA K, *et al.* Health benefits of β -Hydroxy- β -Methyl butyrate (HMB) supplementation in addition to physical exercise in older adults: A systematic review with meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2019, 11(9). DOI: 10.3390/nu11092082
- [14] NISSEN S, SHARP RL, PANTON L, *et al.* β -hydroxy- β -methyl butyrate (HMB) supplementation in humans is safe and may decrease cardiovascular risk factors [J]. *J Nutr*, 2000, 130(8): 1937-1945.
- [15] NAKAMURA K, KIHATA A, NARABA H, *et al.* β -hydroxy- β -methyl butyrate, arginine, and glutamine complex on muscle volume loss in critically ill patients: A randomized control trial [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2020, 44(2): 205-212.
- [16] VIANA MV, BECCE F, PANTET O, *et al.* Impact of β -hydroxy- β -methyl butyrate (HMB) on muscle mass and body composition in critically ill patients: A RCT [J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2020, 8(2): 73.
- [17] HSIEH LC, CHIEN SL, HUANG MS, *et al.* Anti-inflammatory and anticatabolic effects of short-term β -hydroxy- β -methyl butyrate supplementation on chronic obstructive pulmonary disease patients in intensive care unit [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2006, 15(4): 544-550.
- [18] HSIEH LC, CHOW CJ, CHANG WC, *et al.* Effect of β -hydroxy- β -methyl butyrate on protein metabolism in bed-ridden elderly receiving tube feeding [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2010, 19(2): 200-208.
- [19] KUHLS DA, RATHMACHER JA, MUSNGI MD, *et al.* β -hydroxy β -methyl butyrate supplementation in critically ill trauma patients [J]. *J*

- Trauma, 2007, 62(1): 125–132.
- [20] FITSCHEN PJ, BIRUETE A, JEONG J, *et al.* Efficacy of β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation in maintenance hemodialysis patients [J]. *Hemodial Int*, 2017, 21(1): 107–116.
- [21] LATTANZI B, GIUSTO M, ALBANESE C, *et al.* The effect of 12 weeks of β -hydroxy- β -methyl-butyrate supplementation after liver transplantation: A pilot randomized controlled study [J]. *Nutrients*, 2019, 11(9). DOI: 10.3390/nu11092259
- [22] BRUNI A, MERLI M, LATTANZI B, *et al.* Effects of β -hydroxy- β -methyl butyrate supplementation in patients with liver cirrhosis: A randomized controlled pilot study [J]. *Digest Liver Dis*, 2020, 52(2): 166.
- [23] OLVEIRA G, OLVEIRA C, DONA E, *et al.* Oral supplement enriched in HMB combined with pulmonary rehabilitation improves body composition and health related quality of life in patients with bronchiectasis (prospective, randomisedstudy) [J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(5): 1015–1022.
- [24] 左丹, 黄彪, 罗春丽, 等. β -羟基- β -甲基丁酸口服补充对髋部骨折老年患者的影响 [J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2019, 6(4): 462–467.
- ZUO D, HUANG B, LUO CL, *et al.* Effect of oral supplementation of β -hydroxy- β -methyl butyrate on elderly patients with hip fracture [J]. *Electron J Met Nutr Cancer*, 2019, 6(4): 462–467.
- [25] MALAFARINA V, URIZ-OTANO F, MALAFARINA C, *et al.* Effectiveness of nutritional supplementation on sarcopenia and recovery in hip fracture patients. A multi-centre randomized trial [J]. *Maturitas*, 2017, 101: 42–50.
- [26] RONDANELLI M, NICHETTI M, PERONI G, *et al.* Effect of a food for special medical purposes for muscle recovery, consisting of arginine, glutamine and β -hydroxy- β -methyl butyrate on body composition and skin health in overweight and obese class I sedentary postmenopausal women [J]. *Nutrients*, 2021, 13(3). DOI: 10.3390/nu13030975
- [27] HASHEMPOUR A, HOOSHMAND S, TABESH MR, *et al.* Effect of 6-week HMB (β -hydroxy- β -methylbutyrate) supplementation on muscle strength and body composition in sedentary overweight women [J]. *Obesity Med*, 2019, 15: 100115.
- [28] NAKANO H, HASHIMOTO H, MOCHIZUKI M, *et al.* Urinary titin n-fragment evaluation in a randomized controlled trial of β -hydroxy- β -methylbutyrate for acute mild trauma in older adults [J]. *Nutrients*, 2021, 13(3): 899.
- [29] NAGANUMA A, HOSHINO T, OHNO N, *et al.* β -hydroxy- β -methyl butyrate/l-arginine/l-glutamine supplementation for preventing hand-foot skin reaction in Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Vivo*, 2019, 33(1): 155–161.
- [30] MAY PE, BARBER A, D'OLIMPIO JT, *et al.* Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of β -hydroxy- β -methylbutyrate, arginine, and glutamine [J]. *Am J Surg*, 2002, 183(4): 471–479.
- [31] RATHMACHER JA, NISSEN S, PANTON L, *et al.* Supplementation with a combination of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB), arginine, and glutamine is safe and could improve hematological parameters [J]. *Jpen-Parenter Enter*, 2004, 28(2): 65–75.
- [32] CLARK RH, FELEKE G, DIN M, *et al.* Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using β -hydroxy β -methylbutyrate, glutamine, and arginine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Jpen-Parenter Enter*, 2000, 24(3): 133–139.
- [33] MARCORA S, LEMMEY A, MADDISON P. Dietary treatment of rheumatoid cachexia with β -hydroxy- β -methylbutyrate, glutamine and arginine: a randomised controlled trial [J]. *Clin Nutr*, 2005, 24(3): 442–454.
- [34] WILLIAMS JZ, ABUMRAD N, BARBUL A. Effect of a specialized amino acid mixture on human collagen deposition [J]. *Ann Surg*, 2002, 236(3): 369–374, 374–375.
- [35] NISHIZAKI K, IKEGAMI H, TANAKA Y, *et al.* Effects of supplementation with a combination of β -hydroxy- β -methyl butyrate, L-arginine, and L-glutamine on postoperative recovery of quadriceps muscle strength after total knee arthroplasty [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2015, 24(3): 412–420.
- [36] WADA N, KUROKAWA Y, TANAKA K, *et al.* Perioperative nutritional support with β -hydroxy- β -methylbutyrate, arginine, and glutamine in surgery for abdominal malignancies [J]. *Wounds*, 2018, 30(9): 251–256.
- [37] CLEMENTS RH, SARAF N, KAKADE M, *et al.* Nutritional effect of oral supplement enriched in β -hydroxy- β -methylbutyrate, glutamine and arginine on resting metabolic rate after laparoscopic gastric bypass [J]. *Surg Endosc*, 2011, 25(5): 1376–1382.
- [38] EKINCI O, YANIK S, TERZIOGLU BB, *et al.* Effect of calcium β -hydroxy- β -methylbutyrate (CAHMB), vitamin D, and protein supplementation on postoperative immobilization in malnourished older adult patients with hip fracture: A randomized controlled study [J]. *Nutr Clin Pract*, 2016, 31(6): 829–835.
- [39] ELLIS AC, HUNTER GR, GOSS AM, *et al.* Oral supplementation with β -hydroxy- β -methylbutyrate, arginine, and glutamine improves lean body mass in healthy older adults [J]. *J Diet Suppl*, 2019, 16(3): 281–293.
- [40] DEUTZ NE, MATHESON EM, MATARESE LE, *et al.* Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial [J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(1): 18–26.
- [41] LOMAN BR, LUO M, BAGGS GE, *et al.* Specialized high-protein oral nutrition supplement improves home nutrient intake of malnourished older adults without decreasing usual food intake [J]. *Jpen-Parenter Enter*, 2019, 43(6): 794–802.
- [42] CRAMER JT, CRUZ-JENTOFT AJ, LANDI F, *et al.* Impacts of high-protein oral nutritional supplements among malnourished men and women with sarcopenia: A multicenter, randomized, double-blinded, controlled trial [J]. *J Am Med Dir Ass*, 2016, 17(11): 1044–1055.
- [43] PENG LN, CHENG YC, YU PC, *et al.* Oral nutritional supplement with β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) improves nutrition, physical performance and ameliorates intramuscular adiposity in pre-frail older adults: A randomized controlled trial [J]. *J Nutr Health Aging*, 2021.
- [44] CHEW S, TAN NC, CHEONG M, *et al.* Impact of specialized oral nutritional supplement on clinical, nutritional, and functional outcomes: A randomized, placebo-controlled trial in community-dwelling older adults at risk of malnutrition [J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(4): 1879–1892.
- [45] MATHESON EM, NELSON JL, BAGGS GE, *et al.* Specialized oral nutritional supplement (ONS) improves handgrip strength in hospitalized, malnourished older patients with cardiovascular and pulmonary disease: A randomized clinical trial [J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(3): 844–849.
- [46] KREIDER RB, FERREIRA M, WILSON M, *et al.* Effects of calcium

- β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) supplementation during resistance-training on markers of catabolism, body composition and strength [J]. *Int J Sports Med*, 1999, 20(8): 503–509.
- [47] SLATER G, JENKINS D, LOGAN P, *et al.* β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) supplementation does not affect changes in strength or body composition during resistance training in trained men [J]. *Int J Sport Nutr Exe*, 2001, 11(3): 384–396.
- [48] GALLAGHER PM, CARRITHERS JA, GODARD MP. *et al.* β -hydroxy- β -methylbutyrate ingestion, part I: Effects on strength and fat free mass [J]. *Med Sci Sport Exe*, 2000, 32(12): 2109–2115.
- [49] GALLAGHER PM, CARRITHERS JA, GODARD MP. *et al.* β -hydroxy- β -methylbutyrate ingestion, part II: Effects on hematology, hepatic and renal function [J]. *Med Sci Sport Exer*, 2000, 32(12): 2116–2119.
- [50] VUKOVICH MD, STUBBS NB, BOHLKEN RM. Body composition in 70-year-old adults responds to dietary β -hydroxy- β -methylbutyrate similarly to that of young adults [J]. *J Nutr*, 2001, 131(7): 2049–2052.
- [51] BAIER S, JOHANNSEN D, ABUMRAD N, *et al.* Year-long changes in protein metabolism in elderly men and women supplemented with a nutrition cocktail of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB), *L*-arginine, and *L*-lysine [J]. *Jpen-Parenter Enter*, 2009, 33(1): 71–82.
- [52] ASJODI F, IZADI A. The Effects of 8 weeks β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) supplementation on body composition, inflammatory response and muscle damage after eccentric exercise in untrained males [J]. *Prog Nutr*, 2019, 211: 184–190.
- [53] TRITTO AC, BUENO S, RODRIGUES R, *et al.* Negligible effects of β -hydroxy- β -methylbutyrate free acid and calcium salt on strength and hypertrophic responses to resistance training: A randomized, placebo-controlled study [J]. *Int J Sport Nutr Exe*, 2019, 29(5): 505–511.
- [54] JAKUBOWSKI JS, WONG E, NUNES EA, *et al.* Equivalent hypertrophy and strength gains in β -hydroxy- β -methylbutyrate or leucine-supplemented men [J]. *Med Sci Sport Exer*, 2019, 51(1): 65–74.
- [55] TSUCHIYA Y, UEDA H, SUGITA N, *et al.* Low dose of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) alleviates muscle strength loss and limited joint flexibility following eccentric contractions [J]. *J Am Coll Nutr*, 2021, 40(3): 211–218.
- [56] TSUCHIYA Y, HIRAYAMA K, UEDA H, *et al.* Two and four weeks of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) supplementations reduce muscle damage following eccentric contractions [J]. *J Am Coll Nutr*, 2019, 38(4): 373–379.
- [57] KACZKA P, KUBICKA K, BATRA A, *et al.* Effects of co-ingestion of β -hydroxy- β -methylbutyrate and *L*-arginine alpha-ketoglutarate on jump performance in young track and field athletes [J]. *Nutrients*, 2021, 13(1064): 1–14.
- [58] STAHN AC, MAGGIONI MA, GUNGA HC, *et al.* Combined protein and calcium β -hydroxy- β -methylbutyrate induced gains in leg fat free mass: A double-blinded, placebo-controlled study [J]. *J Int Soc Sport Nutr*, 2020, 17(1): 16.
- [59] NASIMI N, SOHRABI Z, DABBAGHMANESH MH, *et al.* A novel fortified dairy product and sarcopenia measures in sarcopenic older adults: A double-blind randomized controlled trial [J]. *J Am Med Dir Ass*, 2021, 22(4): 809–815.
- [60] 傅伊铭, 李想, 陈金梁, 等. 肌少症与常见慢性疾病 [J]. *实用老年医学*, 2021, 35(1): 81–83.
- FU YM, LI X, CHEN JL, *et al.* Sarcopenia and common chronic diseases [J]. *Pract Geriatr*, 2021, 35(1): 81–83.
- [61] PRADO CM, PURCELL SA, LAVIANO A. Nutrition interventions to treat low muscle mass in cancer [J]. *J Cachexia Sarcopeni*, 2020, 11(2): 366–380.
- [62] BONGIOVANNI T, GENOVESI F, NEMMER M, *et al.* Nutritional interventions for reducing the signs and symptoms of exercise-induced muscle damage and accelerate recovery in athletes: Current knowledge, practical application and future perspectives [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2020, 120(9): 1965–1996.
- [63] MARTIN-CANTERO A, REIJNIERSE EM, GILL B, *et al.* Factors influencing the efficacy of nutritional interventions on muscle mass in older adults: A systematic review and meta-analysis [J]. *Nutr Rev*, 2021, 79(3): 315–330.
- [64] 文星, 曾翔, 唐华. β -羟基- β -甲基丁酸治疗肿瘤恶病质的研究进展 [J]. *医学综述*, 2019, 25(3): 459–463.
- WEN X, ZENG X, TANG H. Research progress of β -hydroxy- β -methyl butyrate in the treatment of tumor cachexia [J]. *Med Recapitul*, 2019, 25(3): 459–463.

(责任编辑: 郑丽于梦娇)

作者简介



田林, 硕士, 主要研究方向为营养与食品安全。

E-mail: lintian_nutrition@163.com



陈锦瑶, 博士, 副教授, 主要研究方向为食品安全与风险评估。

E-mail: umbrellayy@163.com