

N-氨甲酰谷氨酸在畜禽应用中的研究进展

庞美蓉¹ 马艳粉^{2*}

1. 浙江省知识产权保护中心, 杭州 310012; 2. 中国计量大学, 杭州 310018

摘要 N-氨甲酰谷氨酸(NCG)是N-乙酰谷氨酸的结构类似物,具有促进哺乳动物内源性精氨酸合成的作用。NCG以饲料添加剂的形式应用于农业生产中。最初发现NCG具有提高哺乳动物繁殖性能的作用,随着研究的深入,发现NCG还可以提高畜禽的生产性能、缓解氧化应激反应和炎症反应的作用。本文论述了NCG在畜禽养殖中的研究进展,为畜禽业使用NCG提供了参考依据。

关键词 N-氨甲酰谷氨酸; 畜禽; 饲料

N-氨甲酰谷氨酸(N-carbamylglutamate, NCG)是N-乙酰谷氨酸(NAG)的结构类似物,在尿素循环中NCG能够代替N-乙酰谷氨酸,产生内源性精氨酸,广泛应用于饲料添加剂,主要用于提高多胎动物的繁殖性能上^[1]。随着对NCG研究的深入,NCG越来越多的功能得以证实。本文就NCG在畜禽生产、繁殖及畜禽疾病治疗中的作用进行了归纳总结,为畜禽生产提供参考依据。

1 NCG对畜禽生产和繁殖性能的影响

1.1 对畜禽生产性能的影响

家畜的生产性能是指对某一具有特定经济价值的表型进行评价的一种手段,也是对畜禽进行遗传评估的最基本的依据。可以为评价畜禽的生产水平及牧场管理经营提供相关信息。研究发现,NCG可作为饲料添加剂,通过增加肌肉嫩度及苯丙氨酸的浓度,优化不同组织中脂肪酸的含量,提高中国脂肪型猪的肉质^[2]。黄羽肉鸡1~18日龄时,饲喂添加0.05%~0.20% NCG时,促进了肉鸡的生长,同时提高了体重、肝重和肌间脂肪带的宽度。在肉鸡19~36日龄时,饲粮中添加NCG还能提高胸大肌重量、腓肠肌和脾脏重量,增加肌间脂肪带的宽

度^[3]。此外,Zhang等^[4]发现,肉鸡孵化第17天时,注射2 mg的NCG后,出雏后饲养至42 d,可增加胸肌中精氨酸、粗脂肪以及肌肉中过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,降低丙二醛和乳酸含量,改善了肉鸡营养性能,增强了抗氧化能力,改善了肉质。

1.2 改善畜禽宫内生长受限

宫内生长受限已成为畜牧业关注的焦点,因为胎儿生长受限会对动物以后的生长和繁殖性能产生严重的负面影响^[5]。湖羊因其早熟和多产引起了人们的极大关注。在繁殖过程中,营养物质供给不足或无法有效地运输给胎儿,导致胎羊出现宫内生长受限^[6]。虽然幼羊出生后可以存活,但会导致神经、呼吸、肠道和循环系统相关疾病的易感性升高^[7]。而饲粮中添加NCG可增加肠内ATP的含量,改善宫内生长受限的湖羊肠道损伤,同时下调AMPK α 1、AMPK α 2、SIRT1、PGC-1 α mRNA和相关蛋白质的表达水平,抑制AMPK α 的磷酸化,从而抑制AMPK-Sirt1-PGC1信号通路,同时提高了三羧酸循环中关键酶的活性,改善因宫内生长受限的幼羊肠道中能量吸收的状态^[8]。NCG可通过调控mTOR信号通路并上调肠道氨基酸、多肽转运蛋白CAT1、EAAT3、y-LAT2、ASCT2以及PEPT1的表达,促进宫

收稿日期:2021-06-18

*通讯作者

庞美蓉,女,1970年生,本科,高级工程师。

内生长受限的哺乳期羔羊肠道中对氨基酸的吸收^[9]。

1.3 提高禽蛋品质

禽蛋是人类需求量最大的动物性蛋品质来源之一。我国禽蛋产量和需求量均居世界之最。由于蛋壳本身的易碎性,在禽蛋的收集、包装、运输、储存、销售等活动中,因蛋壳破损造成的禽蛋损失约占总产量的 6%~8%。因此,如何提高蛋禽的产蛋性能并减少禽蛋在流通过程中因蛋壳破损造成的禽蛋损失是提高禽蛋总产量的重要措施。蛋壳

质量与蛋壳厚度和蛋壳强度成正比,与蛋壳中乳突层的有效厚度、乳突间隙以及乳突宽度成反比。研究发现,饲料中添加 NCG 可通过增加蛋壳垂直晶体层、栅栏层以及表皮层的厚度,降低蛋壳乳突层有效厚度、乳突间隙以及乳突的宽度,从而提高蛋壳的强度。同时,NCG 还提高了海兰白蛋鸡的蛋壳厚度、蛋壳强度以及蛋黄色度($P<0.05$),但是 NCG 对蛋重、蛋白高度、哈氏单位没有显著影响($P>0.05$)(表 1)^[9]。

表 1 饲料中添加 NCG 对蛋品质的影响

项目	对照		NCG	
	Mean	SEM	Mean	SEM
蛋重/g	33.69	0.69	34.20	0.40
蛋白高度	4.46	0.18	4.47	0.11
蛋黄色度	6.51 ^b	0.15	6.86 ^a	0.09
哈氏单位	74.60	1.47	75.66	0.96
蛋壳厚度/mm	0.34 ^b	0.01	0.38 ^a	0.01
蛋壳强度/kgf	4.34 ^b	0.01	4.86 ^a	0.01

注:不同小写字母表示组间差异显著($P<0.05$)。

2 NCG 提高哺乳动物的繁殖性能

畜禽的高繁殖性能不仅可以满足人们对畜禽产品日益增长的需求,还能增加畜牧业的经济效益,促进畜禽业的发展。集约化猪场在饲料开发与实践应用环节的主要目的是提升资源利用率和猪群的成活率^[10]。品种、营养、饲养管理条件、繁殖季节以及受胎率都会影响家畜的繁殖性能。卵泡发育质量的好坏决定了畜禽繁殖性能的高低,营养条件、饲养管理环境都是通过影响畜禽的卵泡发育进一步影响繁殖性能的。卵泡发育所需要的营养物质、激素以及生长因子通过血液循环的优先分配和均衡供应是畜禽性腺发育和高繁殖性能的前提。

2.1 促进卵泡发育

哺乳动物原始卵泡由扁平的颗粒细胞和一个卵母细胞组成。当扁平的颗粒细胞变为立方形时,此时的卵泡为初次卵泡。颗粒细胞不断增殖,由单层颗粒细胞变成多层颗粒细胞,初级卵泡发育为次级卵泡。因此卵泡颗粒细胞的增殖对卵泡的发育有重要作用。体外添加 NCG 培养猪卵泡颗粒细胞发现,NCG 抑制了大卵泡(直径 >5 mm)颗粒细胞中基础的以及由 FSH 诱导的 P_4 和 E_2 的合成,促进了颗粒细胞

的增殖;而 NCG 降低了小卵泡(直径:1~5 mm)颗粒细胞中 FSH 和 IGF1 诱导的 P_4 的合成,对 E_2 的水平和细胞增殖没有显著的影响^[11]。说明 NCG 可以通过调节卵泡颗粒细胞中类固醇激素的生成,调控卵巢发育,这有助于了解 NCG 作为饲料添加剂影响畜禽繁殖性能的作用机制。体外添加 NCG 培养猪胎盘滋养层细胞,可下调细胞中 CYP11A1、CYP19A1 和 Caspase 3 mRNA 的表达,上调 CCND1 和 CDK4 mRNA 的表达,抑制了细胞中 P_4 、雄烯二酮、睾酮和 E_2 的生成,促进了细胞增殖。但是对 StAR、HSD17B4 和 HSD3B mRNA 的表达量无显著影响。因此,NCG 可能直接作用于猪胎盘滋养层细胞,在促进细胞增殖和抑制细胞凋亡的同时,通过减少细胞中激素的合成,抑制细胞的分化,从而调控胎盘功能^[12]。Liu 等^[13]发现,使用 NCG 体外培养小鼠下丘脑 GnRH 神经元 GT1-7 细胞,可抑制 GnRH 的分泌,促进细胞增殖。而高浓度的 NCG(1.0 mmol/L)抑制了 GT1-7 细胞中 GnRH 和 nNOS mRNA 的表达量。因此,高浓度的 NCG 可能通过下调 GnRH 合成和分泌相关的基因,抑制 GnRH 的合成,同时促进了 GT1-7 细胞增殖,直接或间接地调节了 GnRH 神经元的功能。

2.2 促进多胎动物的产仔数

母羊营养不良会引起胎儿宫内发育限制^[14]。研究发现,饲料中添加 NCG,一方面可通过上调妊娠母猪脐静脉中 miR-15b 和 miR-222 的表达,促进血管生成,调节脐静脉和胎盘的功能;另一方面可上调与胚胎着床和胎儿发育密切相关的蛋白质的表达,促进胎儿的生长发育^[15-16]。Cai 等^[17]报道,NCG 可以增加血浆中 NO 浓度,增强妊娠母猪中 NOS3 和 VEGFA 的基因表达,促进血管生成,从而增加产仔数。此外,饲料中添加 NCG 可通过调控胚胎的着床、子宫内膜和胎盘的发育、胎儿发育以及羊水和血液中的代谢物,增加怀孕母猪的产仔数、活胎数,并最终增强母猪的繁殖性能^[18]。母羊怀孕早期饲料中添加 0.11% 的 NCG 饲喂 40 d,血浆中精氨酸和脯氨酸以及 iNOS 和 NO 的浓度下降,降低了血浆氨的浓度,改善了胎儿发育的环境,提高了母羊的窝产羔数和窝产活羔数^[19]。因此,NCG 可提高多胎动物产仔数、初生重以及活胎数量,增强哺乳动物的繁殖性能。因此,NCG 具有提高哺乳动物繁殖性能的作用。

3 NCG 在畜禽疾病治疗中的作用

3.1 缓解氧化应激

当机体新陈代谢产生的活性氧(ROS)累积并超过自身抗氧化能力时,机体的氧化平衡系统遭到破坏,引起机体发生氧化应激反应。轻度的氧化应激有利于清除机体对抗不良环境产生的影响,但是过度的氧化应激会诱导细胞内凋亡因子的释放,引起细胞凋亡^[20]。研究发现,饲料中添加 0.1% NCG 能够通过降低血浆中天冬氨酸转氨酶、肌酸酐和甘油三酯的水平,增加血浆中总抗氧化能力和抗羟基自由基的活性,提高肝脏中过氧化氢酶和还原性谷胱甘肽的含量,提高 SD 大鼠抗氧化能力,降低因注射敌草快引起的氧化应激反应,起到保护机体免受氧化应激损伤的作用^[21]。Xiao 等^[22]也发现,NCG 可通过降低小鼠空肠中丙二醛的含量,增加过氧化氢酶和谷胱甘肽的含量,增强小鼠抗氧化能力,维持小鼠氧化应激状态下空肠正常的形态结构。NO 作为一种信号分子参与神经传递、宿主防御、免疫调节、血管内稳态以及调节细胞内氧化还原反应的作用^[23]。NCG 是 NAG 的结构类似物,在尿素循环中能够代替 NAG 产生内源性的精氨酸^[1,24]。在一氧化氮合酶的催化作用下,Arg 可以

生成 NO 和瓜氨酸。饲料中添加 NCG 可通过降低血浆中 TNF- α ,升高血浆中 T-AOC 并上调宫内生长受限的仔猪肠道中 GPx1、CAT、SOD2、Nrf2、NQO1、HO-1、eNOS 及 iNOS mRNA 及蛋白的表达,缓解因仔猪生长性能和抗氧化能力下降的现象^[25]。

3.2 抑制肠道炎症

肠道的上皮屏障是由大量的紧密连接蛋白组成,主要成分包括 Occludin、ZO-1 等。这些紧密连接维持肠道上皮正常的通透性^[26]。当肠道出现炎症反应时,紧密连接蛋白的表达量下调,肠上皮细胞的通透性增加。而 NCG 可以通过 NO 依赖途径上调 Occludin、ZO-1 蛋白的表达,增强肠道的屏障功能,缓解肠炎引起的肠道损伤^[22]。除此之外,NCG 抑制氧化应激的小鼠脾脏中促炎因子 IL-1 β 和 TNF- α mRNA 的表达,上调抗炎因子 TGF- β mRNA 的表达,缓解了由敌草快引起的小鼠脾脏炎症反应^[27]。

4 结 语

精氨酸广泛用于饲料添加剂,但是由于精氨酸成本较高,而且与动物体内其他必需氨基酸如色氨酸存在拮抗作用,影响了集体对其他氨基酸的吸收和利用,因此精氨酸的应用受到很大限制。NCG 可以促进哺乳动物内源性精氨酸的合成,而且具有半衰期长、与其他氨基酸不存在拮抗作用的特点,因此 NCG 越来越多的用于饲料添加剂应用于畜禽生产中,在抗氧化应激、提高动物生长和繁殖性能中具有很好的应用前景。

参 考 文 献

- [1] WU X, RUAN Z, GAO Y, et al. Dietary supplementation with L-arginine or N-carbamylglutamate enhances intestinal growth and heat shock protein-70 expression in weanling pigs fed a corn- and soybean meal-based diet[J]. *Amino acids*, 2010(39):831-839.
- [2] XING Y, WU X, XIE C, et al. Meat quality and fatty acid profiles of chinese ningxiang pigs following supplementation with N-Carbamylglutamate[M]. *Animals: an open access journal from MDPI*, 2020:20.
- [3] HU Y, SHAO D, WANG Q, et al. Effects of dietary N-carbamylglutamate supplementation on growth performance, tissue development and blood parameters of yellow-feather broilers[J]. *Poult Sci*, 2019, 98(224):1-9.
- [4] ZHANG F D, WANG J, ZHANG H J, et al. Effect of amniotic

- Injection of N-Carbamylglutamate on meat quality of broilers [M]. *Animals: An open access journal from MDPI*, 2020: 10.
- [5] ZHANG H, LI Y, SU W, et al. Resveratrol attenuates mitochondrial dysfunction in the liver of intrauterine growth retarded suckling piglets by improving mitochondrial biogenesis and redox status[J]. *Mol nutr food res*, 2017(61): 18–28.
- [6] ZHANG H, SUN L, WANG Z, et al. N-carbamylglutamate and L-arginine improved maternal and placental development in underfed ewes[J]. *Reproduction*, 2016, 151(6): 23–35.
- [7] ZHANG H, SUN L W, WANG Z Y, et al. Dietary α -carbamylglutamate and rumen-protected α -arginine supplementation ameliorate fetal growth restriction in undernourished ewes[J]. *J anim Sci*, 2016, 94(20): 72–85.
- [8] ZHANG H, PENG A, GUO S, et al. Dietary N-carbamylglutamate and l-arginine supplementation improves intestinal energy status in intrauterine-growth-retarded suckling lambs[J]. *Food funct*, 2019, 10(19): 3–14.
- [9] MA Y, YAO J, ZHOU S, et al. Improvement of eggshell quality by dietary N-carbamylglutamate supplementation in laying chickens[J]. *Poult Sci*, 2020, 99(40): 85–95.
- [10] 张建, 展晓鹏, 章志兰, 等. 集约化猪场的饲料营养与饲养管理技术探讨[J]. *粮食与食品工业*, 2019, 26(5): 28–29, 34.
- [11] FENG T, DEVORE A A, PEREGO M C, et al. Effects of N-carbamylglutamate and arginine on steroidogenesis and proliferation of pig granulosa cells in vitro[J]. *Anim reprod Sci*, 2019(209): 106–138.
- [12] WEI S, YANG Y, XIAO Y, et al. Effects of N-carbamylglutamate on steroidogenesis and relative abundances of mRNA transcripts in pig placental trophoblasts[J]. *Anim reprod Sci*, 2020, 221(10): 65–69.
- [13] LIU Y, BAI J H, XU X L, et al. Effects of N-carbamylglutamate and L-arginine on gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) gene expression and secretion in GT1-7 cells[J]. *Reprod fertil dev*, 2018, 30(7): 59–65.
- [14] LEA R G, ANDRADE L P, RAE M T, et al. Effects of maternal undernutrition during early pregnancy on apoptosis regulators in the ovine fetal ovary[J]. *Reproduction*, 2006, 131(1): 13–24.
- [15] LIU X D, WU X, YIN Y L, et al. Effects of dietary L-arginine or N-carbamylglutamate supplementation during late gestation of sows on the miR-15b/16, miR-221/222, VEGFA and eNOS expression in umbilical vein[J]. *Amino acids*, 2012, 42(211): 1–9.
- [16] ZHU J, ZENG X, PENG Q, et al. Maternal N-Carbamylglutamate supplementation during early pregnancy enhances embryonic survival and development through modulation of the endometrial proteome in gilts[J]. *J Nutr*, 2015, 145(22): 12–20.
- [17] CAI S, ZHU J, ZENG X, et al. Maternal N-carbamylglutamate supply during early pregnancy enhanced pregnancy outcomes in sows through modulations of targeted genes and metabolism pathways[J]. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2018(66): 5845–5852.
- [18] CAI S, ZHU J, ZENG X, et al. Maternal N-Carbamylglutamate supply during early pregnancy enhanced pregnancy outcomes in sows through modulations of targeted genes and metabolism pathways[J]. *J agric food chem*, 2018(66): 5845–5852.
- [19] 蔡元, 田见晖, 王栋, 等. 妊娠早期饲粮添加不同水平 N-氨甲酰谷氨酸改善母羊产羔性能的研究[J]. *畜牧兽医学报*, 2021, 52(1): 126–134.
- [20] ORRENIUS S, GOGVADZE V, ZHIVOTOVSKY B. Mitochondrial oxidative stress: implications for cell death[J]. *Annu rev pharmacol toxicol*, 2007(47): 143–183.
- [21] CAO W, XIAO L, LIU G, et al. Dietary arginine and N-carbamylglutamate supplementation enhances the antioxidant statuses of the liver and plasma against oxidative stress in rats[J]. *Food funct*, 2016(7): 2303–2311.
- [22] XIAO L, CAO W, LIU G, et al. Arginine, N-carbamylglutamate, and glutamine exert protective effects against oxidative stress in rat intestine[J]. *Anim nutr*, 2016(2): 242–248.
- [23] TAN B, YIN Y, KONG X, et al. L-Arginine stimulates proliferation and prevents endotoxin-induced death of intestinal cells[J]. *Amino acids*, 2010(38): 1227–1235.
- [24] FRANK J W, ESCOBAR J, NGUYEN H V, et al. Oral N-carbamylglutamate supplementation increases protein synthesis in skeletal muscle of piglets[J]. *Journal of Nutrition*, 2007(137): 315–319.
- [25] ZHANG H, SUN H, PENG A, et al. N-carbamylglutamate and l-arginine promote intestinal function in suckling lambs with intrauterine growth restriction by regulating antioxidant capacity via a nitric oxide-dependent pathway[J]. *Food funct*, 2019(10): 6374–6384.
- [26] 姜伟伟, 张文远. 紧密连接蛋白与炎症性肠病[J]. *国际消化病杂志*, 2010, 30(2): 99–100, 114.
- [27] WU C, CAI J, TIAN G, et al. Roles of dietary supplementation with arginine or N-carbamylglutamate in modulating the inflammation, antioxidant property, and mRNA expression of antioxidant-related signaling molecules in the spleen of rats under oxidative stress[J]. *Anim Nutr*, 2018, 4(3): 322–328.