

文章编号:1673-1689(2005)06-0015-04

半胱胺对大鼠生长及安全性的影响

朱建津, 乐国伟, 施用晖, 丁素华, 郑倩

(江南大学 食品学院, 江苏 无锡 214036)

摘要: 为了研究半胱胺对动物生长和安全性的长期影响, 分别对大鼠以 0, 20, 35, 50 mg/kg 注射半胱胺, 以及以 0, 15, 30, 60 mg/kg 饲喂添加半胱胺. 试验发现: 每天注射 20 mg/kg 半胱胺(以体重计)1 周能明显提高大鼠的增重($P < 0.05$), 而其他组与对照组差异不显著($P > 0.05$), 而 1 周后的增重与对照组差异不显著; 注射半胱胺 11 天, 大鼠血液生长激素水平没有提高. 在饲料中添加 30 mg/kg 半胱胺, 第 1 周显著提高大鼠增重($P < 0.05$), 而其他组与对照组差异不显著($P > 0.05$); 1 周后添加半胱胺的各组大鼠增重均没有提高; 各组大鼠的肝脏、脾脏和肾脏指数差异不显著; 血液中谷丙转氨酶有所降低, 而谷草转氨酶和碱性磷酸酶没有影响. 实验结果表明: 腹腔注射和饲料添加半胱胺对大鼠的促生长作用均是短期的, 即在 1 周之内有促进生长作用, 长期添加或注射半胱胺不能显著提高大鼠增重. 在本试验的时间和剂量范围内, 半胱胺对大鼠的器官形态和功能没有表现出异常影响.

关键词: 半胱胺; 大鼠; 增重; 生长激素; 安全性

中图分类号: S 826.5

文献标识码: A

Effects of Cysteamine on Growth and Safety of Rats

ZHU Jian-jin, LE Guo-wei, SHI Yong-hui, DING Su-hua, ZHEN Qian

(School of Food Science and Engineering, Southern Yangtze University, Wuxi 214036, China)

Abstract: Experiments were conducted to evaluate effects of cysteamine supplement on growth and safety of rats. Rats were ventral injected cysteamine of 0, 20, 35 and 50 mg/kg body weight, respectively, and rats were fed cysteamine of 0, 15, 30 and 60 mg/kg feed respectively. Results: Daily injection cysteamine at the level of 20 mg/kg body weight increased weight gain of rats in the first week($P < 0.05$), the others failed to increase weight gain($P > 0.05$). The weight gain of rats in the remaining weeks were no difference between treatment and control groups. Injection of cysteamine lasted 11 days, difference in plasma GH levels of rats between treatments and the control groups was not observed. Supplement of cysteamine at the level of 30 mg/kg feed increased weight gain of rats in the first week($P < 0.05$), in the remaining 5 weeks, difference between the treatments and control groups was not observed($P > 0.05$), too. Differences the viscera index of liver, spleen and kidney in between the treatments and control group were not observed. Cysteamine supplement decreased serum Alanine aminotransferase, serum Aspartate aminotransferase and Alkaline phosphatase were not different between the groups. The results demonstrated cysteamine administration promoting rats growth only in short time (within 1

收稿日期: 2004-11-30; 修回日期: 2005-01-20.

基金项目: 国家自然科学基金项目(30571347)资助课题.

作者简介: 朱建津(1966-), 男, 浙江丽水人, 农学硕士, 副教授, 食品科学与工程博士研究生.

week), longer administration failed to increase growth rate of rats. Within the experimental dosage and time, cysteamine is safe for rats.

Key words: cysteamine; rats; weight gain; GH; safety

半胱胺在临床上可以用于治疗放射病^[1]、胱氨酸病、扑热息痛中毒和四乙基铅中毒等。Selye 等发现半胱胺可诱发大鼠十二指肠溃疡,在研究其致溃疡机制过程中,Szabo^[2]等发现半胱胺可耗竭中枢和外周的生长抑素(SS)。由于 SS 与生长激素(GH)的分泌有密切关系,国内外学者试图通过用半胱胺耗竭 SS 的方式来促进 GH 的分泌,从而提高动物的生长。已有资料表明^[3~7],草鱼、鸡、鸭、鹅、绵羊等给予半胱胺后,其中枢及外周 SS 水平均有明显降低,免疫活性迅速下降,血浆 GH 含量明显升高,并出现明显的增重现象。但是,长期给予半胱胺对动物生长和血液激素水平的影响还不清楚。另外,有研究认为大剂量半胱胺对动物肝脏有毒性作用^[8]。为了研究半胱胺对动物生长的长期影响和健康安全的影响,通过腹腔注射和饲料添加两种给药方式进行试验,初步探索半胱胺使用的安全性。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 试验动物 雄性 SD 大鼠,清洁级,购自浙江大学实验动物中心。

1.1.2 半胱胺 注射用半胱胺盐酸盐购自 Sigma Chemical Co.; 饲料中添加的包被半胱胺由江南大学食品学院研制。

1.1.3 试验饲粮 按大鼠的营养需要配制,饲料配方及营养成分见表 1 和表 2。表 1 为实验 1 用的饲粮,表 2 为实验 2 用的饲粮。

表 1 实验 1 饲粮配方及营养成分

Tab. 1 Dietary Formula and Nutrients Content of Exp. 1			
原料	质量分数/%	营养指标	质量分数/%
玉米	20.0	粗蛋白	18.5
次粉	20.0	消化能/(MJ/kg)	13.39
豆粕	13.0	钙	0.80
鱼粉	6.0	有效磷	0.45
面粉	26.8	赖氨酸	0.95
麸皮	9.0	蛋氨酸+胱氨酸	0.65
食盐	0.5	苏氨酸	0.70
磷酸氢钙	1.0	色氨酸	0.25
石粉	0.7		
植物油	2.0		
预混料	万方数据		

表 2 实验 2 饲料配方及营养成分

Tab. 2 Dietary Formula and Nutrients Content of Exp. 2			
原料	质量分数/%	营养指标	质量分数/%
玉米	35.0	粗蛋白	18.62
豆粕	17.0	消化能/(MJ/kg)	15.17
鱼粉	8.0	赖氨酸	1.09
麸皮	6.0	蛋氨酸+胱氨酸	0.65
面粉	23.0	钙	0.92
植物油	8.0	有效磷	0.51
食盐	0.5		
磷酸氢钙	1.0		
碳酸钙	0.7		
预混料	1.0		

1.2 试验方法

1.2.1 生长性能试验

1) 将 40 只 100 g 左右的雄性 SD 大鼠,随机分成 4 组,每组 10 只。每只大鼠单笼饲养在不锈钢笼内,室温控制在(25±1)℃左右,自由采食,充足供水。经过 1 周预试,各组增重差异不显著,开始正试。第 1 组每天注射质量分数为 0.9%的生理盐水;第 2 组每天注射半胱胺,剂量为每千克体重 20 mg;第 3 组每天注射半胱胺,剂量为每千克体重 35 mg;第 4 组每天注射半胱胺,剂量为每千克体重 50 mg。试验 1 周和结束(11 d)时准确称重,计算耗料和耗料增重比。

2) 56 只 90 g 左右的雄性 SD 大鼠,随机分为 4 组,每组 14 只。饲养管理同实验 1。第 1 组饲喂基础饲粮;第 2 组为基础饲粮+15 mg/kg 包被半胱胺;第 3 组为基础饲粮+30 mg/kg 包被半胱胺;第 4 组为基础饲粮+60 mg/kg 包被半胱胺。试验大鼠每周称重 1 次,计算耗料及耗料增重比。

1.2.2 血样和内脏的采集 试验结束时,对大鼠进行眼眶采血,将采出的血放入对应的加有肝素的离心管中,每管加入抑肽酶 60 μL(1500 IU),低温离心,制备血浆,放入-80℃冰箱保存待测。将采完血的大鼠迅速分离肝脏、脾脏和肾脏,准确称重。

1.2.3 生长激素和生长抑素测定 GH 和 SS 的测定采用 RIA 法,试剂盒由第二军医大学神经生物学实验室提供,用 SN-695B 型 γ 计数器(上海日环仪器厂产品)进行测定。

1.2.4 酶活力测定 血液谷丙转氨酶、谷草转氨酶和碱性磷酸酶在 Saturno-300 自动生化分析仪测定.

1.3 数据处理与统计方法

试验数据用平均数±SD 表示,用 SAS 6.0 软件包处理,显著水平为 $P<0.05$.

2 结 果

2.1 半胱胺对大鼠生长性能的影响

半胱胺通过腹腔注射(实验 1)和添加到饲料中(实验 2)对大鼠生长的影响见表 3 和表 5.由表 3 和 5 可知,尽管基础饲料的能量水平不同,给药途径不同,半胱胺对大鼠增重的影响却非常相似,给予半胱胺 1 周,除腹腔注射 50 mg/kg 外,试验各组大鼠的增重有较大的提高,腹腔注射 20 mg/kg、饲料中添加 30 mg/kg 半胱胺与对照组比较差异显著($P<0.05$).然而,给予半胱胺 1 周后,与对照组相比,各试验组大鼠的增重没有改善反而略有降低.不同剂量对生长的影响也有明显的不同,低剂量(20 mg/kg)和高剂量(50 mg/kg)的效果不如合理

剂量(30 mg/kg).说明半胱胺对大鼠生长的促进作用具有时间效应和剂量效应.

2.2 半胱胺对激素的影响

经过 11 d 的试验,试验各组大鼠血浆 GH 和 SS 的水平见表 4.由表 4 可知,腹腔注射半胱胺降低了大鼠血浆 GH 的水平($P<0.05$).而血浆 SS 的水平变化没有明显的规律.

2.3 半胱胺对大鼠脏器指数的影响

经过 6 周的试验,各组大鼠处死后内脏器官无明显病变.饲料中长期添加半胱胺对大鼠脏器指数的影响见表 6.试验各组大鼠肝脏、脾脏和肾脏指数差异不显著($P>0.05$).说明在本试验的时间和剂量范围内,半胱胺对肝、脾和肾没有明显的不良影响.

2.4 半胱胺对大鼠血液酶的影响

在饲料中添加不同剂量的半胱胺经过 6 周的饲喂,对血液谷丙转氨酶、谷草转氨酶和碱性磷酸酶的影响见表 7.由表 7 可知,在饲料中添加半胱胺对大鼠血液谷草转氨酶和碱性磷酸酶的活性没有影响,而对谷丙转氨酶的水平有不同程度的降低.

表 3 腹腔注射半胱胺对大鼠生长性能的影响

Tab.3 Effects of Cysteamine Administration via ventral injection on Performance of Rats

组号	半胱胺 质量分数/ (mg/kg)	初重/ g	1 周体重/ g	1 周增重/ g	末重 (11 d) /g	后期增重/ g	总增重/ g	总耗料/ g	F/G
1	0	136.79± 5.40	188.74± 5.51 ^b	51.95± 2.15 ^b	206.24± 5.58	17.71± 1.92 ^a	69.45± 3.76 ^b	382.98± 13.1	5.51± 0.16 ^b
2	20	137.30± 2.52	198.59± 3.72 ^a	61.29± 2.04 ^a	214.72± 4.11	16.13± 0.73 ^a	77.33± 3.24 ^a	406.79± 14.8	5.26± 0.14 ^b
3	35	138.03± 3.68	196.40± 3.93 ^{ab}	58.37± 1.10 ^{ab}	212.19± 4.41	15.79± 0.65 ^{ab}	74.16± 1.51 ^{ab}	373.19± 9.8	5.03± 0.18 ^b
4	50	137.63± 4.12	185.64± 5.21 ^b	49.01± 0.76 ^c	202.82± 6.51	16.18± 0.28 ^a	65.19± 0.93 ^c	377.62± 13.4	5.79± 0.18 ^a

注:表中同列数字标有不同字母的表示差异显著($P<0.05$),下同.

表 4 腹腔注射半胱胺对血浆 GH 和 SS 质量浓度的影响

Tab.4 Effects of Cysteamine Administration via ventral injection on Plasma levels of GH and SS

组号	半胱胺质量分数/ (mg/kg)	GH 质量浓度/ (pg/mL)	SS 质量浓度/ (pg/mL)
1	0	492.34±15.60 ^a	413.68±17.51 ^b
2	20	414.58±20.15 ^b	392.71±22.74 ^{bc}
3	35	390.13±9.06 ^b	335.35±19.82 ^c
4	50	416.53±17.43 ^b	476.51±22.89 ^a

表 5 饲料添加半胱胺对大鼠生长的影响
Tab. 5 Effects of Dietary Cysteamine on Performance of Rats

组号	半胱胺 质量分数/ (mg/kg)	初重/ g	1 周重/ g	1 周增量/ g	2 周重/ g	2 周增量/ g	3 周重/ g	3 周增量/ g
1	0	115.99± 11.57 ^a	183.34± 16.21 ^b	67.34± 7.51 ^b	230.96± 19.11 ^{ab}	47.63± 10.79 ^a	289.83± 25.78 ^a	58.87± 10.78 ^a
2	15	118.34± 13.22 ^a	190.76± 17.38 ^{ab}	72.42± 10.38 ^{ab}	239.40± 24.16 ^{ab}	48.64± 26.60 ^a	288.81± 27.67 ^a	49.41± 27.11 ^b
3	30	117.96± 12.60 ^a	194.95± 26.14 ^a	76.99± 17.94 ^a	241.78± 19.93 ^a	46.83± 21.52 ^a	300.15± 29.91 ^a	58.37± 21.49 ^a
4	60	118.26± 9.41 ^a	186.82± 13.50 ^{ab}	68.56± 14.38 ^{ab}	236.80± 13.77 ^{ab}	49.98± 11.95 ^a	289.99± 16.02 ^a	53.19± 11.95 ^{ab}

组号	半胱胺 质量分数/ (mg/kg)	4 周重/ g	4 周增量/ g	5 周重/ g	5 周增量/ g	6 周重/ g	6 周增量/ g	单增量/ g
1	0	357.63± 30.35 ^a	67.80± 8.28 ^a	389.22± 35.48 ^a	31.59± 18.74 ^{ab}	411.41± 34.22 ^a	22.19± 10.62 ^b	295.41± 27.84 ^a
2	15	356.75± 39.51 ^a	67.95± 16.37 ^a	392.05± 45.37 ^a	35.30± 9.47 ^a	420.33± 54.41 ^a	28.28± 11.70 ^a	301.99± 43.05 ^a
3	30	367.97± 36.36 ^a	67.82± 15.19 ^a	401.84± 35.81 ^a	33.87± 21.50 ^a	428.16± 43.49 ^a	26.32± 12.78 ^a	310.19± 35.94 ^a
4	60	358.26± 24.88 ^a	68.28± 13.59 ^a	391.53± 31.32 ^a	33.26± 9.85 ^a	405.06± 36.53 ^a	13.54± 9.95 ^c	286.81± 36.37 ^a

表 6 饲料添加半胱胺对大鼠脏器指数的影响
Tab. 6 Effects of Dietary Cysteamine on Organ index of Rats

组号	半胱胺 质量分数/ (mg/kg)	脏器指数		
		肝	脾	肾
1	0	3.151± 0.395 ^a	0.172± 0.016 ^a	0.686± 0.057 ^a
2	15	3.022± 0.651 ^a	0.186± 0.050 ^a	0.674± 0.071 ^a
3	30	3.249± 0.662 ^a	0.190± 0.044 ^a	0.680± 0.073 ^a
4	60	3.444± 0.504 ^a	0.187± 0.033 ^a	0.722± 0.050 ^a

表 7 饲料添加半胱胺对大鼠血液酶活性的影响
Tab. 7 Effects of Dietary Cysteamine on Plasma Enzymes of Rats

组号	半胱胺 质量分数/ (mg/kg)	谷丙转氨 酶活性/ (U/L)	谷草转氨 酶活性/ (U/L)	碱性磷酸 酶活性/ (U/L)
1	0	42.60± 5.55 ^a	181.7± 41.7 ^a	314.7± 65.6 ^a
2	15	32.00± 2.19 ^c	189.7± 17.0 ^a	248.5± 53.9 ^a
3	30	37.20± 11.25 ^b	183.7± 25.3 ^a	274.4± 110.6 ^a
4	60	31.71± 9.05 ^c	218.4± 41.1 ^a	239.7± 82.6 ^a

3 讨 论

大部分报道利用半胱胺耗竭 SS,提高动物生长速度所采用的方法是阶段性或一次性给药的^[5~7].本试验通过 11 d 连续注射半胱胺没有降低血液中 SS 和提高血液 GH 的效果,与 Justino 等的结果类似^[9].Kwok 等^[10]认为半胱胺耗竭 SS 的作用是通过还原反应打开 SS 的二硫键,使 SS 的免疫活性降低,并没有清除 SS,也没有影响 SS 的基因表达.周玉清等的研究表明,半胱胺降低了 SS mR-NA 的表达量,但与对照组差异不显著.本试验的大鼠生长性能试验和血液激素水平的结果表明,长期使用半胱胺不能持续提高动物的生长性能.而且,半胱胺的给药方式与饲料能量水平也不影响其对动物生长的作用^[5].

使用大剂量半胱胺治疗放射病时会出现胃溃疡和肝脏毒性等副作用^[1].半胱胺的肝脏毒性作用与其在体内发生自氧化,产生氧类自由基,并且抑制谷胱甘肽过氧化物酶的活性有关.低剂量的半胱胺由于其具有还原作用,对消化道和肝脏却具有保护作用.作者对脏器指数和血液酶的研究结果表明,在饲料中添加 60 mg/kg 以下的半胱胺对大鼠器官形态和功能没有不良影响.

(下转第 28 页)

单体转化率随接枝反应温度和 pH 值的变化趋势基本相似,响应面图均呈现为一个明显的凸面.因此,接枝百分率、接枝效率和单体转化率对接枝反应温度和 pH 值的响应面图上均存在一个最大值点,并且,根据上述分析可以发现,三个最大值点均出现在接枝反应温度为 70 ℃、pH 值为 4 附近,则可以近似地取接枝反应温度为 70 ℃、pH 值为 4 在此条件下进行重复实验,实验值与模型预测值基本一致,表明可以用该回归方程预测实验结果.

参考文献:

[1] 尚小琴,梁红,郑成,等. Ce⁴⁺引发体系对淀粉接枝共聚反应的影响研究[J]. 化学世界,2001,5:245—247.

[2] 陈密峰,李昕,张晶蓉. 化学引发合成淀粉接枝共聚物的研究进展[J]. 化学世界,2000, 41(9):451—454.

[3] 沈勇,张成林,夏远亮. 淀粉接枝丙烯酸酰胺聚合中几种引发剂的研究[J]. 黑龙江八一农垦大学学报,2002, 14(4):88—89.

[4] 吴有炜. 试验设计与数据处理[M]. 苏州:苏州大学出版社,2002:135—143.

[5] 李兆丰,顾正彪. 酸解氧化淀粉与醋酸乙烯酯的接枝共聚反应研究(I) [J]. 食品与生物技术学报,2005,24(5):11—15.

[6] 卓仁禧,黄龙,祝志峰. 乙烯基类单体结构与淀粉接枝共聚物的接枝效率[J]. 武汉大学学报(自然科学版),1998, 44(2): 163—166.

[7] Athawale V D, Rath S C. Graft polymerization of N-methylolacrylamide onto starch using Ce⁴⁺ as initiator[J]. **Journal of Polymeric Materials**, 1996, 13:335—340.

[8] Gom I, Gurruchaga M, Valero M, *et al.* Graft polymerization of acrylic monomers onto starch fractions. I . Effect of reaction time on grafting methyl methacrylate onto amylose[J]. **J Polym Sci Polym Chem Ed**, 1983, 21(8):2573—2580.

[9] Fanta G F, Burr R C, Doane W M. Polymerization of alkyl acrylates and alkyl methacrylates with starch[J]. **J Appl Polym Sci**, 1980, 25: 2285—2294.

[10] Tucker P S, Millson B M, Dollberg D D. Determination of polyacrylate super absorbent polymers in air[J]. **Analytical Letters**, 1993, 26(5): 965—980.

(责任编辑:朱 明)

(上接第 18 页)

参考文献:

[1] Georgieva R, Tsevi R, Kossev K, *et al.* Immobilization of aminothiols on poly(oxyalkylene phosphates). Formation of poly(oxyethylene phosphates)/cysteamine complexes and their radioprotective efficiency[J]. **J Med Chem**, 2002,45(26): 5797—5801.

[2] Szabo S, Reichlin S. Somatostatin in rat tissue is depleted by cysteamine administrtion[J]. **Endocrinology**, 1981,109 (2): 2255—2257.

[3] Xiao D, Lin H R. Effects of cysteamine—a somatostatin-inhibiting agent—on serum growth hormone levels and growth in juvenile grass carp (Ctenopharyngodon idellus)[J]. **Comparative Biochem And Physiol (part A)**, 2003,134: 93—99.

[4] 吴建设,黄建国,李军. 半胱胺对中华宫廷黄鸡生长及相关生理生化指标的影响研究[J]. 动物营养学报,2001,13(4):24—27.

[5] 周玉清,赵茹茜,陈伟华,等. 半胱胺对高邮鸭增重及相关激素分泌和基因表达的影响[J]. 中国兽医学报,2002,22(2): 160—162.

[6] 艾晓杰,韩正康. 半胱胺对小鹅血浆中 β—END 和某些激素的影响[J]. 畜牧兽医学报,1998,29(3):285—288.

[7] 范自营,王艳玲,惠参君. 不同剂量半胱胺对绵羊增重及饲料转化率的影响[J]. 动物营养学报,2000,12(1):62—64.

[8] Jeitner T M, Lawrence D A. Mechanisms for the cytotoxicity of cysteamine[J]. **Toxicological Sciences**, 2001, 63:57—64.

[9] Justino L, Welner S A, Tannenbaum G S, *et al.* Long-term effects of cysteamine on cognitive and locomoter behavior in rats: relationship to hippocampal glial pathology and somatostatin levels[J]. **Brain Research**, 1997,76:127—134.

[10] Kwok R P S, Cameron J L, Faller D V. Effects of cysteamine administrtion on somatostatin biosyntnesis and levels in rat hippocampus[J]. **Endocrinology**, 1992,131: 2999—3009.

(责任编辑:朱 明)