

仔猪肠黏膜营养与肠道修复

王恬 钟翔

摘要 肠道不仅是营养物质消化和吸收的重要场所,而且是营养物质代谢的重要器官。本文从仔猪肠道生理特点出发,综述了仔猪肠道黏膜结构与功能、黏膜营养、黏膜修复,为断奶仔猪生长发育及生产应用提供参考。

关键词 仔猪;黏膜营养;肠道修复

中图分类号 S828

Intestines mucous membrane nutrition and intestinal damage and reparation in piglet

Wang Tian, Zhong Xiang

Abstract Intestine plays an important role in digesting, absorbing, metabolizing nutrient and immunity function. This review will focused on the mophological structure, physiological function, mucosal nutrition and regeneration of the intestinal tissue in piglets. It will contribute to a better understanding of development and production in piglets.

Key words piglet; mucosal nutrition; intestinal regeneration

仔猪的肠黏膜发育不够完全,早期断奶容易造成其肠道功能紊乱,诱发仔猪早期断奶综合症。由于仔猪营养物质的消化吸收主要在肠道进行,因此研究肠黏膜正常结构和功能的维持、肠黏膜营养与生长发育、肠黏膜的抗损伤和修复有特别重要的意义。

1 肠黏膜结构与功能

肠黏膜由上皮、固有膜和黏膜肌层组成。肠黏膜主要含有肠上皮细胞和分散其间的杯状细胞,是仔猪消化吸收营养物质的主要场所。在胚胎时期,肠道上皮细胞由肠黏膜下层的细胞分化,分化的细胞停留于隐窝,并在此进行有丝分裂,完成有丝分裂的细胞在其它细胞的推动下逐渐从隐窝向绒毛移行,最后到达肠绒毛顶端并脱落,随食糜排出体外。通过不断的增殖和脱落,肠道上皮细胞处于一种动态平衡状态,这种动态平衡过程称为肠黏膜细胞的迁移,迁移所需的时间称为细胞周转(见图1)。回肠因绒毛较短,故其迁移速率比空肠高。黏膜上皮细胞间紧密连接,上皮细胞不断地被更新,其在所有的组织中周转率最高。一般情况下,成年动物肠上皮细胞3~4 d完全更新一次。新生的动物细胞周转大约需7~10 d,如果上皮细胞被损坏,则比成年动物更难恢复。

隐窝-绒毛是小肠的功能单位,正常情况下,未分化的上皮细胞在隐窝进行有丝分裂,然后迁移到绒毛顶端脱落,这一过程称细胞周转。位于隐窝基底部的干细胞分化成内分泌细胞、杯状细胞、柱状细胞、Paneth细胞。绒毛间细胞主要由杯状细胞和肠上皮细胞组成(见图1)。肠黏膜表面有无数绒毛,因而极大地增加了营养物质的吸收面积。肠内总的表面积,随黏膜皱褶、绒毛和微绒毛增加而增加,微绒毛使小肠的吸收面积增加约20倍(沈霞芬,2000)。微绒毛被糖蛋白覆盖而形成刷状缘,这里含有可水解碳水化合物和蛋白质的各种消化酶,其表面又有许多运输蛋白。绒毛的功能细胞——肠上皮细胞起源于不同的隐窝细胞,在隐窝处肠上皮细胞是分泌性的,当它移行到绒毛的一侧,成熟为吸收的绒毛细胞,微绒毛变长、变细且数目增多。如果绒毛顶端被损害,成熟的吸收细胞丢失,不成熟的隐窝细胞产生净分泌,将造成严重的绒毛细胞更新和消化吸收紊乱。组织学上绒毛变短和融合就是所谓的“绒毛萎缩”,它导致黏膜功能性表面积减少,吸收能力下降。

肠道黏膜不仅是机体消化、吸收营养物质的场所,而且还具有重要的防御功能。因此,保持肠道黏膜结构完整与健康对于仔猪的生长发育十分重要。

1.1 肠道黏膜结构屏障

肠黏膜屏障(Ramsay,1994)包括肠黏膜屏障(主要是杯状细胞分泌的黏蛋白)和肠细胞屏障(肠上皮细胞之间的紧连接)。黏液层由黏膜上皮细胞和黏液细胞分泌的凝胶状糖蛋白组成,其功能为:维持肠道

王恬,南京农业大学动物科技学院,教授,博士生导师,210095,江苏南京市中山门外卫岗。

钟翔,单位及通讯地址同第一作者。

收稿日期:2007-11-27

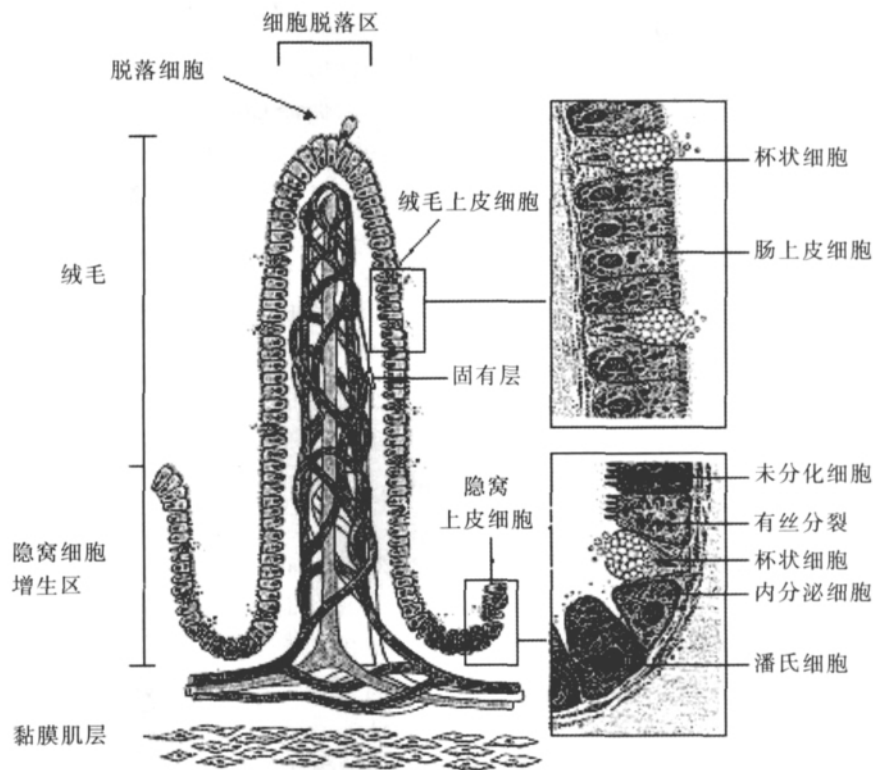


图1 小肠的隐窝-绒毛构成

内横向的 pH 值梯度; 阻止酸和蛋白酶对肠道黏膜的侵蚀; 起润滑作用, 使肠道黏膜免受机械损伤; 阻止肠道微生物对肠道黏膜的直接侵蚀; 为正常菌群提供适宜的生存环境。黏液层可能被机械力、内源性微生物菌群、胰酶、胆汁、胃蛋白酶等降解, 这种降解可能使大分子抗原吸收增加和微生物有机体的黏附。黏蛋白形成保护层覆盖在绒毛上, 其分泌可能受神经和激素的双重调节。肠上皮细胞间的紧密连接可有效阻止大分子物质(如病原菌、抗原等)进入机体。

1.2 肠道相关淋巴组织及 S-IgA

肠道相关淋巴组织包括肠集合淋巴小节、固有膜淋巴细胞和上皮内淋巴细胞, 是动物体内最大的免疫器官, 在肠道执行局部免疫功能, 并与其它因素协同作用, 维护肠黏膜屏障功能。近年研究发现, 作为免疫应答的诱导和活化部位的淋巴小滤泡存在一种扁平上皮细胞——M 细胞。M 细胞具有选择性摄取并向免疫细胞迅速转运多种微生物或大分子物质, 引发免疫应答的作用。固有膜淋巴细胞是免疫应答的效应场所, 在白细胞介素 IL-4、IL-5、IL-6 协同诱导下可使 S-IgA 细胞分化成为 IgA 浆细胞, 产生 S-IgA 而发挥作用。上皮内淋巴细胞主要位于肠道上皮之间和绒毛顶端, 被活化后可分泌 IL-2、IL-3、IL-5、干扰素及转

化生长因子等多种细胞因子, 在防御肠道病原体入侵方面发挥作用。S-IgA 是肠黏膜表面阻止病原体入侵的主要免疫防御因子, 也是重要的抗炎因子, 在维护肠黏膜屏障完整性上具有重要作用。S-IgA 的主要功能为: 阻止病原体在肠黏膜的黏附, 中和细菌毒素和病毒; 增强 FC 受体细胞的吞噬活力; 可通过封闭抗原而抑制免疫反应, 减轻肠道损伤。

2 肠黏膜营养

仔猪肠黏膜的表面积非常大, 仔猪通过这一表面与各种养分、微生物和外源性毒素发生直接接触。小肠使养分在肠腔和血液循环系统之间进行频繁的交流。因此, 肠黏膜营养是研究仔猪营养需要的重要关节。仔猪肠黏膜营养受到多种因素的影响。

2.1 能量

由于跨膜转运做功和较高的代谢率, 肠黏膜所需能量占整个身体所需能量的 20%(Jim Groom 等, 1997)。有研究表明, 小肠黏膜细胞主要以氧化谷氨酰胺和葡萄糖获能。谷氨酰胺主要代谢为谷氨酸和 CO_2 , 在有氧代谢和线粒体功能完好的条件下, 谷氨酰胺能进入三羧酸循环, 产生 ATP 供肠上皮细胞利用 (Fleming 等, 1997); 而葡萄糖则代谢成乳酸、丙氨酸和 CO_2 。仔猪小肠黏膜细胞摄取的葡萄糖, 大多用于

糖原的合成,少量才用于肠黏膜的分解。因此,日粮 Gln 及与 Gln 代谢有关的谷氨酸、天冬氨酸对黏膜营养具有特殊意义。日粮谷氨酸比日粮葡萄糖或动脉谷氨酰胺具有更重要的氧化功能。Fleming 将空肠细胞分别和谷氨酰胺、葡萄糖、丁酸盐、丙酸盐及乙酸盐放在一起培养发现,空肠细胞对谷氨酰胺的氧化速度最快,葡萄糖次之,丁酸盐、丙酸盐及乙酸盐的氧化速度最慢。对于人和猪而言,肠腔食糜中谷氨酸在通过肠黏膜吸收时,分别有 75%(Batytezzati 等,1995)和 65%(Reeds 等,1996)被氧化。这些结果表明,小肠黏膜的主要能源是氨基酸(谷氨酰胺、谷氨酸和天冬氨酸)而非葡萄糖。

2.2 蛋白质

小肽与氨基酸在小肠黏膜内广泛参与代谢,肠道氨基酸代谢过程十分复杂,蛋白酶作用的底物一部分来自肠道内容物,另一部分则来自动脉循环,但两者代谢不同。目前有关仔猪体内肠黏膜蛋白质代谢研究还很少。

2.2.1 非必需氨基酸(NEAA)的代谢

小肠黏膜中的谷氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸在肠道代谢主要是为肠黏膜的生长、发育和新陈代谢提供能量。肠腔内谷氨酰胺、谷氨酸和天冬氨酸在通过小鼠空肠时分别代谢大约 66%、98%和大于 99%,这表明日粮中绝大多数谷氨酰胺和几乎所有的谷氨酸和天冬氨酸不进入门脉循环,从而不被肠外组织所利用。谷氨酰胺、谷氨酸和天冬氨酸除了被分解供能外,另一个重要代谢途径是用于合成嘌呤、嘧啶核苷酸和谷胱甘肽。Reeds 等(1997)报道,肠腔中的谷氨酸非谷氨酰胺来源的谷氨酸,主要来源于小肠黏膜谷胱甘肽合成。Wu 等(1997)研究发现,0-58 日龄仔猪肠细胞中存在大量线粒体脯氨酸氧化酶,因此大约有 38%的日粮脯氨酸在肠道被氧化而不能被肠外组织利用。

2.2.2 必需氨基酸(EAA)的代谢

Stoll 等(1998)研究报道,哺乳仔猪约 50%日粮赖氨酸和蛋氨酸、45%苯丙氨酸和 60%苏氨酸首先通过 PDV 时被滤出,约 20%滤出的必需氨基酸被用于黏膜蛋白合成,1/3 被小肠黏膜代谢,这些结果表明,小肠黏膜在降解日粮必需氨基酸上起重要作用。成年大鼠肠道吸收精氨酸的 40%首先被小肠黏膜代谢,剩余的 60%进入门脉系统。仔猪初生和哺乳阶段由于极低的精氨酸酶活性,其肠细胞精氨酸代谢有限,这有助于新生畜小肠最大数量的精氨酸输出,以供其它组织利用。仔猪断奶后(29-58 d),精氨酸分解酶活性升高,精

氨酸降解也随之显著增加(Wu 等,1996)。另外,断奶后的仔猪由于肠道内吡咯-5-羧酸合成酶活性大大增强,能保证 Gln 合成足够的精氨酸以供肠外组织利用。Stoll(1998)报道,PDV 组织利用了哺乳仔猪日粮亮氨酸的 40%、异亮氨酸的 30%和缬氨酸的 40%,而用于黏膜蛋白质合成的量却低于 20%。

2.3 维生素

肠道生长过程中,肠绒毛体积、隐窝深度和肠黏膜酶活力增加,这些变化初期是通过细胞增生达到,后期则是由于细胞肥大产生(Uni 等,1995)。肠道细胞快速生长和成熟对维生素 A 缺乏十分敏感。有研究表明,鼠小肠中维生素 A 浓度与肠黏膜上皮细胞增殖相关。维生素 A 缺乏,老鼠空肠的结构和功能发生一定的变化(Warden 等,1996)。Zehava 等(1998)研究发现,低水平的维生素 A 供给量影响鸡肠上皮细胞的增殖、生长和成熟过程。维生素 A 严重缺乏可改变小鸡小肠黏膜的形态和黏膜酶的活性,导致黏膜蛋白丢失,降低绒毛高度和隐窝深度并削弱二糖酶、转肽酶和碱性磷酸酶活性。

2.4 矿物元素

小鼠缺 Zn^{2+} 可影响小肠黏膜上皮细胞对营养物质的消化吸收与合成代谢,直接导致小肠上皮细胞超微结构的变化、线粒体减少、粗面内质网肿胀扩张、高尔基体萎缩、初级溶酶体形成减少、细胞内消化作用减弱,从而使营养吸收率显著下降。缺 Zn^{2+} 可导致小肠黏膜杯状细胞数量明显减少,黏液层厚度变薄,黏液蛋白质含量降低,导致肠黏膜的免疫防御能力降低,肠黏液动力系统对病原微生物的清洁作用和交联作用削弱,病原微生物易于在黏膜定植、穿透黏液层而直接接触肠黏膜,诱发感染。这可能是仔猪易发生腹泻的原因之一。

3 肠黏膜修复

仔猪肠黏膜发育不完全,由于大量应激因素(出生、生存环境、断奶、日粮变化、疾病等)的存在,肠黏膜极易受到损伤,研究肠黏膜的生长调节与修复,是仔猪营养的重要研究内容。直接或间接调控仔猪肠黏膜营养、生长发育与促修复的因子有:物理因子、化学因子和生物因子,如寡肽、生长因子、抗微生物肽、某些代谢调控剂等。

3.1 寡肽

寡肽有多种生物学功能,特别是其可降低大分子蛋白质的抗原性,有利于受损肠黏膜的修复与生长。目前在医药与生化制剂制造领域,应用生物化学与生

物工程技术已经开发生产出数百种肽制剂,可作为多种生物活性因子、激素、受体、底物、活性抑制剂等,但价格十分昂贵。在饲料工业领域,已有许多通过水解、微生物发酵等工艺生产的蛋白质-肽-氨基酸混合制品,是经济实用的饲料肽产品。王恬等(2003)用小肽混合制品作为氮源替代血浆喷干粉(SDPP)的试验发现,小肽可明显提高仔猪生长性能和消化道酶活性,使仔猪十二指肠、空肠、回肠绒毛增长、隐窝深度减小。小肽可刺激仔猪断奶后十二指肠食糜乳糖酶、淀粉酶、脂肪酶和胰蛋白酶的活性,还可促进断奶仔猪免疫系统发育,增加血液中IgG浓度,降低腹泻率。王玉敏等(2002)试验表明,酶解乳产生的混合肽,具有促进离体小肠黏膜上皮细胞增殖和分化的作用。许多研究表明,酪蛋白在胃肠道消化过程中,可释放出多种生物活性肽,如内啡肽、免疫球蛋白促进肽,对动物的消化机能、蛋白质及免疫机能均具有生理活性作用(Meisel,1990)。

3.2 生长因子

生长因子(GF)是一类由多种细胞产生的多肽类物质,对细胞的增生、分化、移行具有促进作用。正常情况下,消化道上皮细胞可表达多种生长因子,黏膜损伤后生长因子及其受体表达发生变化。

3.2.1 胰岛素样生长因子

胰岛素样生长因子(IGF-1)是促细胞分裂的多肽生长因子,可促进肠道黏膜DNA和蛋白质的合成,减轻肠黏膜萎缩,降低细菌移位的发生。IGF-1可促进细胞增殖,抑制细胞凋亡,增加新生动物小肠乳糖酶活性并降低亮氨酸胺酶的活性(Houle等,1997)。霍永久(2005)等报道,乳中胰岛素能上调仔猪肠黏膜CH受体基因的表达,酪蛋白酶解产物也能上调肠黏膜IGF-1的基因表达。

经研究表明,口服IGF-1能刺激仔畜消化道组织生长和机能成熟。IGF-1与胃肠黏膜细胞酪氨酸激酶受体结合,使肠黏膜细胞生长和增殖,肠绒毛高度增加,促进小肠发育(Parkd等,1999)。新生仔猪常乳日粮中添加2mg/l IGF-1,仅24h就能明显提高胰腺DNA的含量和小肠隐窝细胞的增殖,大剂量(10~20mg/kg)添加IGF-1可增加小肠的重量,提高蛋白质和DNA的含量以及绒毛的高度,但低剂量(0.5mg/kg)添加14d仅能提高小肠绒毛边缘酶的活性及绒毛的高度(Barrin等,1996)。

3.2.2 表皮生长因子

表皮生长因子(EGF)是一种由颌下腺、唾液腺和

胰腺等多种腺体分泌的含有53个氨基酸的单链多肽,可以促进细胞有丝分裂以及糖、蛋白质、DNA和RNA合成,增强谷氨酰胺对小肠黏膜的营养作用,在维持肠腔黏膜完整性及抗损伤中发挥一定作用(Johnson等,1980;Rao等,1997)。外源性EGF可促进短肠综合症大鼠肠黏膜细胞的有丝分裂,增强肠黏膜的适应性代偿,从而减轻肠黏膜萎缩的发生。EGF还能刺激十二指肠鸟氨酸脱羧酶的活性,增加肠的重量。对5日龄前大鼠使用EGF可增加空肠蔗糖酶和氨基肽酶的活性,对3日龄仔猪使用EGF可使乳糖酶和麦芽糖酶的活性升高(Charlotte等,1993)。因此,断奶后乳中EGF的撤除可能是导致仔猪消化酶活性下降和小肠绒毛变短的一个重要因素。

3.2.3 转化生长因子(TGF)

TGF-对多种细胞具有促细胞分裂作用,如上皮细胞、内皮细胞、纤维细胞和黏膜组织等。在胃肠道,TGF-参与调节黏膜上皮的更新和黏膜损伤后的修复,是维持黏膜完整性的重要介质。转化生长因子-的主要功能是作为一种负向免疫调节剂(王重庆,1997)。TGF-能够增强肠上皮B细胞分泌IgA,但抑制IgG和IgM分泌。TGF-还能直接作用于成纤维细胞,刺激细胞外基质中I型前胶原合成、肉芽组织生长以及修复后期的组织改建等(Creighton等,1997)。

3.3 抗微生物肽

上皮细胞的修复可受多肽类物质调节,其本身也可合成抗微生物肽类防御素(defensins),形成抵御微生物的分子屏障。Defensins是富含胱氨酸的抗微生物多肽,分为和两大类(Porter等,1997)。人的-defensins中HD-5、HD-6由小肠潘氏细胞产生,最近发现了人的-defensins的HBD-1和HBD-2两个亚型(O'Neil等,1999)。HBD-1在正常小肠上皮表面可表达,而HBD-2则在受到IL-1刺激或存在肠道细菌感染时才有表达。IL-1对HBD-2表达的调节作用是通过核因子- κ B(NF- κ B)途径来调控的。防御素可刺激成纤维细胞和上皮细胞的有丝分裂,加速成纤维细胞的生长,促进上皮细胞的增殖,对组织损伤的修复有一定的作用(闻晓波等,2002)。

3.4 营养与代谢调节剂

3.4.1 谷氨酰胺(Gln)

谷氨酰胺是条件必需氨基酸,是肠黏膜上皮细胞和淋巴细胞的主要燃料,同时又是细胞增殖分化所需要的氮源,肠黏膜上皮细胞的增生修复极快,需要大量的谷氨酰胺。机体本身只能在肝脏和骨骼肌中合成

极少量的谷氨酰胺, 正常情况下谷氨酰胺主要从肠道或循环中摄取(Foitzik 等, 1999)。谷氨酰胺间接刺激具有肠道营养作用的激素分泌, 刺激肽类营养素如硅皮素、神经紧张素和肠胰高血糖素等的释放, 发挥其对肠黏膜的营养促生长作用(Thompson 等, 1991)。此外, Gln 可使肠上皮细胞内的多胺含量增加, 促进上皮细胞的成熟和分化(Mccormack 等, 1991), 促进 S-IgA 生成, 提高淋巴细胞、吞噬细胞的功能。补充 Gln 还能降低应激状态下肠上皮的通透性, 抑制肠三叶因子(ITF), 特别是 ITF 二聚体的下降幅度, 使其能同黏液糖蛋白的糖链紧密结合, 稳定肠黏液层, 维持应激状态下肠黏膜代谢和更新的需要, 从而保护肠屏障功能, 抵御细菌及其毒素的进攻。

3.4.2 胰高血糖素样肽-2

胰高血糖素样肽-2 (GLP-2) 是近年来发现的一种新的具有特异性促肠黏膜生长与损伤后修复的多肽。Drucker 等(1996)首先报道 GLP-2 具有促进肠黏膜增殖与生长作用。GLP-2 由胃肠道的内分泌细胞分泌, 可增强肠上皮细胞基底侧对葡萄糖的转运, 为肠上皮细胞提供了较为充分的代谢底物, 因而对肠黏膜形态及功能具有保护作用(Housley 等, 1994)。Brubaker 等(1997)研究表明, GLP-2 能明显促进小鼠肠黏膜 RNA 及蛋白质合成, 使肠黏膜麦芽糖酶、蔗糖酶、乳糖酶、谷氨酰转氨酶及二肽酶等肠黏膜上皮细胞的标志酶活性显著升高。Chance 等(1997)报道, GLP-2 能使长期接受 TPN 大鼠的肠湿重、肠黏膜 DNA、蛋白质含量、黏膜厚度、绒毛高度完全保持正常, 防止肠黏膜萎缩, 从而维持黏膜结构的完整性。体外试验表明, GLP-2 可通过转化生长因子-1 (TGF- β) 介导促进肠损伤后的修复。

3.4.3 短链脂肪酸

短链脂肪酸 (SCFAs) 包括醋酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸和异戊酸, 正常情况下, 空肠、回肠和结肠都存在 SCFAs, 但主要存在结肠中。SCFAs 是由肠腔内的厌氧细菌对碳水化合物无氧酵解后产生, 可促进结肠吸收钠和水, 并对结肠黏膜有营养作用。直接将 SCFAs 滴入回肠还可刺激盲肠和较远段空肠黏膜细胞增生, 此作用可能通过释放某种肠营养肽所致。在短肠大鼠 TPN 支持时, 加用 SCFAs 后第 3 d 和第 7 d 肠道对葡萄糖的吸收能力均增强, 同时葡萄糖转运蛋白 1 (SGU1) 和葡萄糖载体 2 (GLUT2) 的 mRNA 表达也明显升高, 基底侧功能性载体表达增强, 这有助于改善肠上皮细胞的能量供应及代谢, 也有助于黏膜细胞的增生和黏膜形态的维护 (Buneo 等, 1994; Tappenden

等, 1997)。Velazquez 等(1996)研究发现, 丁酸可降低隐窝表面的高度增殖。

3.4.4 磷脂

磷脂作为一种生理活性物质, 是极低密度脂蛋白 VLDL 的必需组分, 提供生长激素、前列腺素和孕激素的合成前体物和抗体合成的前体物, 也是脂肪和脂溶性维生素的运输工具, 同时磷脂还参加蛋氨酸、胆碱和乙酰胆碱合成和神经系统的发育, 并有改善蛋白质、氨基酸、矿物质和维生素的吸收和消化, 对于确保细胞膜正常结构和功能有十分重要的作用。据 Mu (2007) 报道, 活性磷脂可维持肠道细胞膜的正常结构和功能, 采用活性磷脂添加剂, 可使仔猪断奶后 0~38d 的平均腹泻率由 46% 下降为 18%, 从而可改善仔猪的平均日增重, 降低断奶后 0~38d 的淘汰率。

3.4.5 锌和硒

锌和硒作为必需微量元素, 具有广泛的生理功能, 对维持动物正常的生长发育和免疫功能有重要的作用。锌缺乏时可造成细胞膜通透性上升, 流动性下降。锌可防止磷脂降解, 并与铜、铁等在自由基链式反应中起催化作用的离子竞争性结合, 防止不饱和脂肪酸、巯基等受过氧化的损害, 从而保护细胞膜 (Roth, 1997)。硒是构成谷胱甘肽过氧化物酶的重要成分, 能够保护细胞膜和线粒体膜免受脂质过氧化的损伤, 从而对肠道黏膜损伤起到预防和修复的作用。李烽等(2002)研究了补锌对缺锌大鼠烫伤后肠黏膜上皮细胞增殖的影响, 结果表明正常锌组和高锌组空肠肠腺细胞增殖率 (CCRP) 和标记指数 (LI) 分别高于缺锌组 35.8%、69.2% ($P < 0.05$)。Carlson 等(2007)研究表明, 日粮中添加锌能极显著降低断奶仔猪肠道黏膜 5-羟色胺、肠血管活性多肽和 Forskolin (FSK) 的分泌, 从而降低氯离子的分泌, 降低断奶仔猪腹泻率, 提高仔猪的营养消化吸收。

4 结论

近年来, 人们在临床和动物试验上对肠道黏膜营养与修复进行了广泛研究, 但尚未取得突破性进展。在畜牧生产上, 因断奶应激等造成的仔猪胃肠道黏膜损伤, 目前仍然是困扰和影响仔猪高效生产的难题之一。特别是断奶仔猪肠道黏膜的损伤往往由多种因素造成, 如物理性因子、化学性因子、致病性因子和遗传性因子等, 断奶不仅造成仔猪肠道结构和功能的改变, 还导致肠道微生态和免疫功能的失调, 而整个肠道功能的紊乱又会加剧肠道黏膜的损伤。因此, 依靠添加单一生物活性物质或采用单一措施很难达到对肠道黏膜营养及修复的效果。尽管迄今已发现了多种

生物活性物质对肠道黏膜有修复作用,但其作用机理尚未清楚,特别是在细胞水平和分子生物学水平的探究还不够深入,对各因素的综合影响与黏膜营养与修复技术的集成还有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] Balytezzati A, Brillion D J and Matthew D E. Oxidation of glutamic acid by the splanchnic bed in humans [J]. *Am J Physiol*, 1995, 269: 269-276.
- [2] Barrin DG, Wester T J et al. Orally administered IGF-1 increases intestinal mucosal growth in formula-fed neonatal pigs [J]. *Am J Physiol*, 1996, 270: 1085-1091.
- [3] Brubaker PL, Izzo A, Hill M, et al. Intestinal function in mice with small bowel growth induced by glucagon-like peptide-2 [J]. *Ibid*, 1997, 272: 1050-1058.
- [4] Buneo J, Torres A, Almendros A, et al. Effect of dietary nucleotide on small intestinal repair after diarrhea. Histological and ultrastructural change [J]. *Gut*, 1994, 35(8): 926-933.
- [5] Charlotte F J, Garand J C, Edouard N E et al. Epidermal growth factor and the maturation of intestinal sucrase in suckling rats [J]. *Am J Physiol*, 1993, 265: 459-466.
- [6] Creighton WM, Taylor AJ, Dichek DA, et al. Regional variability in the time course of TGF- β expression, cellular proliferation and extracellular matrix expansion following arterial injury [J]. *Growth Factors*, 1997, 14: 297-306.
- [7] Chance WT, Foley-Nelson T, Thomas I, et al. Prevention of parenteral nutrition-induced gut hypoplasia by coinfusion of glucagon-like peptide-2 [J]. *Ibid*, 1997, 273: 559-63.
- [8] Drucker DJ, Ehrlich P, Asa SL, et al. Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide 2 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 7911-7916.
- [9] Fleming SE, Zambell KL, Fitch MD. Glucose and glutamine provide similar proportions of energy to mucosal cells of rat small intestine [J]. *Am J Physiol*, 1997, 273: 968-978.
- [10] Foitzik T, Knuschewski M, Kroesen A J, et al. Does glutamine reduce bacterial translocation. A study in two animal models with impaired gut barrier [J]. *Int J Colorectal Dis*, 1999, 14(3): 143-490.
- [11] Houle VM, Schroeder EA, Odle J, Donovan SM. Small intestinal disaccharidase activity and ileal villus height are increased in piglets consuming formula containing recombinant human insulin-like growth factor-I [J]. *Pediatr Res*, 1997, 42: 78-86.
- [12] 霍永久, 王恬, 许若军. 新生仔猪小肠生长发育及肠黏膜部分基因的表达 [J]. *南京农业大学学报*, 2005, 28(3): 129-132.
- [13] Housley RM, Morris CF, Boyle W, et al. Keratinocyte growth factor induces proliferation of hepatocytes and epithelial cells throughout the rat gastrointestinal tract [J]. *J Clin Invest*, 1994, 94(5): 1764-1777.
- [14] Johnson CR, Guthrie PD. Stimulation of rat oxyntic gland mucosal growth by epidermal growth factor [J]. *Am J Physiol*, 1980, 238: 445.
- [15] Jim Groom 等著, 马永喜摘译. 动物肠道吸收的新概念 [J]. *国外畜牧科技*, 1997, 24(1): 9-11.
- [16] McCormack S A, Johnson L R. Role of polyamines in gastrointestinal mucosal growth [J]. *Am J Physiol*, 1991, 260(7): 795-806.
- [17] Meisel H, Schlime, E. Milk proteins precursors of bioactive peptides [J]. *Trends in Food Sci*, 1990, 1: 41-43.
- [18] O'Neil D A, Porter EM, Elewaut D, et al. Expression and regulation of the human α -defensin hBD-1 and hBD-2 in intestinal epithelium [J]. *Immunology*, 1999, 163: 6718-6724.
- [19] Park YK, Monaco MH, Dorovan SM. Enteral insulin growth factor 1 augments intestinal disaccharidase activity in piglets receiving total parenteral nutrition [J]. *Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999, 29(2): 198-206.
- [20] Porter EM, Dam E, Valore EV, et al. Broad-spectrum antimicrobial activity of human intestinal defensin [J]. *Infect Immun*, 1997, 65: 2396-2401.
- [21] Ramsay A J, Husband A J, Ramshaw L A, et al. The role of interleukin-6 in mucosal IgA responses in vivo [J]. *Science*, 1994, 264: 561-563.
- [22] Reeds P J, Burrin D G and Jahoor F et al. Enteral glutamate is almost completely metabolized in first pass by the gastrointestinal tract of infant pigs [J]. *Am J Physiol*, 1996, 270: 413-418.
- [23] Reeds P J, Burrin D G and Stoll B et al. Enteral glutamate is the preferential source for mucosal glutathione synthesis in fed piglets [J]. *Am J Physiol*, 1997, 273: 408-415.
- [24] Rao RK, Thomas DW, Yoneda T, et al. Salivary epidermal growth factor play a role in protection of ileal mucosal integrity [J]. *Dig Dis Sci*, 1997, 42(10): 2175.
- [25] Stoll B, Henry J, Reeds P J, et al. Catabolism dominates the first-pass intestinal metabolism of dietary essential amino acids in milk protein-fed piglets [J]. *J. Nutri.*, 1998, 128: 606-614.
- [26] 沈露芬. 家畜组织学与胚胎学 [M]. 北京: 中国农业出版社, 2000: 153-154.
- [27] Thompson JC. Humoral control of gut function [J]. *Am J Surg*, 1991, 161(1): 6-18.
- [28] Tappenden KA, Thomson ABR, Wild GE et al. Short-chain fatty acid-supplemented total parenteral nutrition enhances functional adaptation to intestinal resection in rats [J]. *Gastroenterology*, 1997, 112: 792.
- [29] Uni, Z, Noy, Y. and Sklan, D. Posthatch changes in morphology and function of the small intestines in heavy and light strain chicks [J]. *Poultry Science*, 1995, 74: 1622-1629.
- [30] Velazquez O, Zhou D. In vivo crypt surface hyperproliferation is decreased by butyrate and increased by deoxycholate in normal rat colon: Associated in vivo effects on c-Fos and c-Jun expression [J]. *JPEN*, 1996, 20: 243.
- [31] 闻晓波, 崔玉东. 防御素研究进展 [J]. *国外医学-免疫分册*, 2002, 25(6): 297-300.
- [32] 王恬, 傅勇明, 吕俊龙, 等. 小肽营养素对断奶仔猪生产性能及小肠发育的影响 [J]. *畜牧与兽医*, 2003, 35(6): 4-7.
- [33] 王重庆编著. 分子免疫学基础 [M]. 北京大学出版社, 1997: 206.
- [34] 马玉敏, 王恬, 许若军. 牛初乳酶物对离体犊牛小肠上皮细胞增殖和吸收功能的影响 [J]. *动物营养学报*, 2002, 14(2): 9-13.
- [35] Wu G, et al. Arginine degradation in developing porcine enterocytes [J]. *Am J Physiol*, 1996, 271: 913-919.
- [36] Wu G. Synthesis of citrulline and arginine from proline in enterocytes of postnatal pigs [J]. *Am J Physiol*, 1997, 272: 1382-1390.
- [37] Warden RA, Strazzari MJ, Dunkley PR and O'Loughlin EV. Vitamin A deficient rats have only mild changes in jejunal structure and function [J]. *Journal of Nutrition*, 1996, 126: 1817-1826.
- [38] Zehava Uni, Gidi Zaiger, Ram Reifen. Vitamin A deficiency induces morphometric changes and decreased functionality in chicken small intestine [J]. *British Journal of Nutrition*, 1998, 80: 401-407.
- [39] Mu Yuyun. Cost-saving Using BERGAFAT HTL 316, Proceedings of 2nd Berg + Schmidt Academy, 2007.

(编辑: 沈桂宇, guiyush@126.com)