

洪伟鸣,曹 飞,徐 懿,等. *N*-氨甲酰谷氨酸的急性毒性试验[J]. 江苏农业科学,2016,44(3):252-253.
doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2016.03.070

N-氨甲酰谷氨酸的急性毒性试验

洪伟鸣¹,曹 飞²,徐 懿³,宋 亮¹,左伟勇¹

(1. 江苏农牧科技职业学院/江苏省兽用生物制药高技术研究重点实验室,江苏泰州 225300;

2. 南京工业大学生物与制药工程学院,江苏南京 211816; 3. 江苏省泰州市海陵区畜牧兽医站,江苏泰州 225300)

摘要:根据《兽药试验技术规范汇编》的要求观察了自行合成的 *N*-氨甲酰谷氨酸对小白鼠和肉鸡的安全性。对小白鼠和肉鸡采用经口灌胃法进行了急性毒性试验。试验结果表明,*N*-氨甲酰谷氨酸对小鼠和肉鸡没有毒性作用。

关键词:*N*-氨甲酰谷氨酸;小鼠;肉鸡;急性毒性试验;安全性

中图分类号:S853.74 **文献标志码:**A **文章编号:**1002-1302(2016)03-0252-02

N-氨甲酰谷氨酸(*N*-carbamylglutamate, NCG)是 *N*-乙酰谷氨酸(*N*-acetylglutamate, NAG)的结构类似物,能激活动物体内氨甲酰磷酸合成酶-I(carbamyl phosphate synthetase I, CPS-I)和二氢吡咯-5-羧酸合成酶(pyrraline-5-carboxylate synthetase, P5CS),促进动物内源精氨酸的生成^[1-2]。NCG 作为精氨酸内源激活剂以提高机体精氨酸含量和改善动物生产与健康为目的,作为饲料添加剂加入日粮中对哺乳动物机体内源性氨基酸的调控具有明显的效果^[3]。为全面了解 NGG 安全性和为临床安全科学饲喂家禽提供依据,根据《兽药试验技术规范汇编》的要求^[4],以靶动物小白

鼠和肉鸡为对象进行了急性毒性试验;同时也为后续深入探讨 *N*-氨甲酰谷氨酸对家禽的作用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 试验动物

健康清洁级昆明系小白鼠 50 只,雌雄各半,体质量(20±2)g,购自扬州大学比较医学中心,预饲 3 d 后开展试验;1 日龄京海黄肉仔鸡 30 羽,公、母各半,购自江苏省家禽研究所,预饲 20 d 后开展试验。

1.2 试验药物

N-氨甲酰谷氨酸(纯度≥95%)由江苏省兽用生物制药高技术研究重点实验室自行研制合成。临用前用纯水将其配制成 0.15%(称取 150 mg 定容至 100 mL)的溶液后按剂量灌胃。

1.3 小鼠灌胃

选取 50 只精神状态良好的小白鼠,随机分成 5 组,每组 10 只,雌雄各半,其中第 I~IV 组为试验组,第 V 组为空白对

收稿日期:2015-02-09

基金项目:江苏省自然科学基金(编号:BK2010557)。

作者简介:洪伟鸣(1981—),男,硕士,讲师,主要从事兽用生物药物的研发工作。Tel: (0523)86356828;E-mail: jsahvc@163.com。

通信作者:左伟勇,教授,硕士生导师,主要从事动物生理生化研究。E-mail: jsahvc@126.com。

[2] Lima S L, Bednekoff P A. Temporal variation in danger drives anti-predator behavior: the predation risk allocation hypothesis[J]. The American Naturalist, 1999, 153(6): 649-659.

[3] 边疆晖,樊乃昌. 捕食风险与动物行为及其决策的关系[J]. 生态学杂志, 1997, 16(1): 35-40.

[4] 蒋一婷,丁长青. 非致命性捕食风险对鸟类的影响[J]. 动物学杂志, 2014, 49(4): 613-620.

[5] 吴懿. 噪声对鸡的行为、心率变异性及卵巢组织形态的影响[D]. 南京:南京农业大学, 2009: 31-38.

[6] Mendl M, Burman O H, Parker R M, et al. Cognitive bias as an indicator of animal emotion and welfare: Emerging evidence and underlying mechanisms[J]. Applied Animal Behaviour Science, 2009, 118(3/4): 161-181.

[7] 孙明亮,王 威,王衣博. 早期经验对动物认知的影响[J]. 中国动物保健, 2015, 17(1): 69-70, 72.

[8] 尚玉昌. 动物的文化行为[J]. 生物学通报, 1989, 34(4): 11-12.

[9] 郝爱霞,邓文洪. 笼养褐马鸡行为的 PAE 编码及行为谱特征[J]. 北京师范大学学报:自然科学版, 2014, 50(6): 614-619.

[10] 郝爱霞,邓文洪. 不同丰容方式对笼养褐马鸡行为的影响[J]. 生态学杂志, 2014, 33(12): 3315-3321.

[11] 邢茂卓,张志明,田恒玖,等. 笼养大斑啄木鸟行为时间分配和活动节律[J]. 动物学杂志, 2013, 48(1): 95-101.

[12] 邢茂卓. 斑块环境中大斑啄木鸟觅食行为研究[D]. 北京:北京林业大学, 2012: 1-10.

[13] 路纪琪,张知彬. 捕食风险及其对动物觅食行为的影响[J]. 生态学杂志, 2004, 23(2): 66-72.

[14] Lima S L, Dill L M. Behavioral decisions made under the risk of predation: a review and prospectus[J]. Canadian Journal of Zoology, 1990, 68(4): 619-640.

[15] Sih A. Prey uncertainty and the balancing of antipredator and feeding needs[J]. American Naturalist, 1992, 139(5): 1052-1069.

[16] Brown J S. Patch use as an indicator of habitat preference, predation risk, and competition[J]. Behavioral Ecology and Sociobiology, 1988, 22(1): 37-47.

[17] 颜忠诚,陈永林. 动物的生境选择[J]. 生态学杂志, 1998, 17(2): 43-49.

[18] 包 军. 应用动物行为学与动物福利[J]. 家畜生态, 1997, 18(2): 38-44.

[19] 魏万红,杨生妹,樊乃昌,等. 动物觅食行为对捕食风险的反应[J]. 动物学杂志, 2004, 39(3): 84-90.

照组,正式给药前禁食 12 h,不禁水。根据预试验的剂量,分别按小白鼠体重以 0.015、0.020、0.030、0.040 mL/g 等 4 个不同剂量组进行灌胃,空白对照组按 0.040 mL/g 灌服生理盐水。一次剂量直接灌入,灌胃后每天观察小鼠的精神状况和死亡情况,并及时记录。7 d 时剖检存活小鼠,观察主要脏器是否有病变^[4-6]。

1.4 肉鸡灌胃

选取精神状态良好的肉鸡 30 羽,随机分为 5 组,每组 6 羽,公母各半,其中第 I ~ IV 组为试验组,第 V 组为空白对照组,正式给药前禁食 12 h,不禁水。根据预试验的剂量,分别按小白鼠体重以 0.02、0.03、0.04、0.05 mL/g 等 4 个不同剂量组进行灌胃,空白对照组按 0.05 mL/g 灌服生理盐水。一次剂量直接灌入,灌胃后每天观察肉鸡的外观、行为活动、呼吸、分泌物、排便、死亡和出现的症状,并及时记录。观察 7 d 后剖检存活肉鸡,观察主要脏器是否有病变^[4,7-8]。

2 结果与分析

2.1 小鼠灌胃试验结果

经一次剂量直接灌服不同浓度的药液后,各组小鼠未见死亡。小剂量组灌胃后小鼠采食和精神状态良好,最大剂量组灌胃后小鼠经短暂休息和调整,均能恢复正常活动,次日观察采食量和精神状态均正常。整个试验过程中未见小鼠出现明显的中毒症状,7 d 时剖检存活小鼠,主要内脏器官均未出现肉眼可见的明显病变。试验结果详见表 1。

表 1 N-氨甲酰谷氨酸溶液对小鼠灌胃急性毒性试验结果				
组号	剂量 (mL/g)	动物数量 (只)	死亡数量 (只)	死亡率 (%)
I	0.015	10	0	0
II	0.020	10	0	0
III	0.030	10	0	0
IV	0.040	10	0	0
V (空白对照组)	0.040 (生理盐水)	10	0	0

2.2 肉鸡灌胃试验结果

经一次剂量直接灌服不同浓度药液后,各组肉鸡未见死亡(表 2)。给药后鸡的精神状态稍显萎靡、喜卧,粪便颜色正常。经过 3 ~ 5 h 休息后均能恢复正常,次日观察采食量和活动均良好,眼、鼻和口腔均无异常分泌物,未出现任何不良状况。7 d 时处死存活肉鸡后剖检观察内脏未发现病变。

3 讨论

灌胃剂量较大时易造成小鼠的胃肠道功能发生紊乱,故小鼠易出现采食量和精神状态下降等症状。伴随时间的推移,上述情况逐渐好转,并在隔日后均能恢复正常。剖检存活

表 2 N-氨甲酰谷氨酸溶液对肉鸡灌胃急性毒性试验结果				
组号	剂量 (mL/g)	动物数量 (羽)	死亡数量 (羽)	死亡率 (%)
I	0.02	6	0	0
II	0.03	6	0	0
III	0.04	6	0	0
IV	0.05	6	0	0
V (空白对照组)	0.05 (生理盐水)	6	0	0

小鼠后未见心、肝、脾、肺、肾等主要内脏器官出现肉眼可见的病变,由此证明 N-氨甲酰谷氨酸短期内对小鼠安全。

对肉鸡灌服 N-氨甲酰谷氨酸溶液后,由于应激导致肉鸡出现了短暂的精神沉郁和不爱活动,经数小时休息后很快恢复正常。剖检后观察各试验组鸡的肝、肾、胸腺、脾、法氏囊等主要器官的形态、质地和色泽均无异常,经 HE 切片镜检后仍未见异常病理组织学变化。

急性毒性试验研究是评价药物安全性的一项重要指标,本试验通过经口灌服给药的急性毒性试验观察了 N-氨甲酰谷氨酸的急性毒性。对小鼠的灌胃最大剂量达到 0.040 mL/g,对肉鸡的灌胃最大剂量达到 0.05 mL/g,试验结果表明没有对小鼠和肉鸡造成任何可见的毒性反应。根据我国农业部《兽药试验技术规范汇编》中结果评定标准应判定为实际无毒^[4]。因此,在肉鸡养殖过程中将 N-氨甲酰谷氨酸作为饲料添加剂是安全可靠的。

根据现有文献报道^[1-3],目前对于 N-氨甲酰谷氨酸作为饲料添加剂的研究主要以哺乳类动物为主,在家禽上未见报道。通过本试验的研究,旨在为下一步将 N-氨甲酰谷氨酸作为饲料添加剂应用到家禽生产过程中提供理论依据。

参考文献:

[1]彭 瑛,杨焕胜,吴 信,等. N-氨甲酰谷氨酸在猪营养中应用的研究进展[J]. 动物营养学报,2013(6):1131-1136.
[2]Wu G Y,Knabe D A,Kim S W. Arginine nutrition in neonatal pigs [J]. The Journal of Nutrition,2004,134(10):2783-2790.
[3]吴 信,高运苓,伍国耀,等. N-甲酰谷氨酸对仔猪内源性精氨酸的合成调控[J]. 饲料工业,2009,37(4):56-58.
[4]农业部兽药审评委员会办公室. 兽药试验技术规范汇编[S]. 2001.
[5]郁 杰,洪伟鸣,王姐姐,等. 仔猪痢清口服液的急性毒性和抗炎活性研究[J]. 广东农业科学,2010(1):115-116,123.
[6]郁 杰,葛竹兴,邢晓玲,等. 仔猪痢清口服液的急性毒性实验研究[J]. 中国兽药杂志,2009,43(3):29-30.
[7]徐丽兰,单安山,陈志辉,等. 女贞子萃取物对肉鸡的急性毒性试验[J]. 中国兽医科学,2010,40(12):1312-1315.
[8]苏 强,朱连勤,朱风华,等. 三聚氰胺对肉鸡的急性口服毒性和蓄积毒性[J]. 中国兽医杂志,2012,48(9):61-63.