

日粮胆碱水平与宫内发育迟缓对猪肝脏抗氧化能力的影响

李 博, 李 伟, 张 昊, 张莉莉, 王 恬*

(南京农业大学动物科技学院, 江苏南京 210095)

摘要: 本实验旨在研究日粮胆碱水平与宫内发育迟缓 (intrauterine growth retardation, IUGR) 对猪生产性能及肝脏抗氧化指标的影响。从正常分娩的母猪中选择正常初生重 (normal birth weight, NBW) 和 IUGR 新生仔猪各 12 头, 所有仔猪于 23d 龄断奶。实验采用 2×2 因子设计, NBW 仔猪和 IUGR 仔猪各分别饲喂基础日粮 (正常胆碱水平, NC) 与添加胆碱的实验日粮 (高胆碱水平, HC), 即 NBW + NC、NBW + HC、IUGR + NC 与 IUGR + HC 四组。结果表明: 与 NBW 猪相比, IUGR 显著降低了猪 23d 龄、73d 龄及 120d 龄时的体重, 猪 200d 龄时, IUGR 组体重与正常组相比仍有降低趋势; IUGR 有降低 200d 龄猪肝脏中 T-AOC 的趋势, 并显著降低了肝脏清除 DPPH· 的能力 ($p < 0.05$); 高胆碱水平可显著降低肝脏中 MDA 的含量 ($p < 0.05$), 并使肝脏 T-AOC、SOD 的活性及清除 DPPH· 的能力显著升高 ($p < 0.05$)。结论: IUGR 猪生长缓慢, 高胆碱日粮可以改善肝脏抗氧化能力, 使其在生长发育后期生长性能显著提高。

关键词: 胆碱, 猪, 宫内发育迟缓, 生长性能, 抗氧化能力

Effect of dietary concentrations of choline and IUGR on hepatic anti-oxidation of pigs

LI Bo, LI Wei, ZHANG Hao, ZHANG Li-li, WANG Tian*

(College of Animal Science and Technology, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China)

Abstract: The purpose of this study was to investigate the effect of dietary concentrations of choline and intrauterine growth retardation (IUGR) on growth performance and hepatic antioxidant parameters of pigs. Twelve normal body weight (NBW) piglets and twelve IUGR piglets were selected according to birth weight. At weaning (23d of age), both NBW and IUGR piglets were fed based diet or choline diet. Thus, all piglets were distributed into 4 treatments (NBW + NC, NBW + HC, IUGR + NC and IUGR + HC) \times 6 piglets. Determination of body weight was performed at specified days, antioxidant parameters in the liver of pigs were measured at 200d. The body weight of IUGR pigs were decreased significantly at 23, 73, 120d ($p < 0.05$), while compared with NBW pigs, there was a slight decrease in the body weight of IUGR pigs at 200d. A tendency toward decreased T-AOC activity was observed in the liver of IUGR pigs, whilst IUGR significantly decreased the DPPH· scavenging activity in liver compared to NBW ($p < 0.05$). Consumption of the choline diet significantly increased the activities of T-AOC, SOD and DPPH· scavenging activity in the liver of pigs ($p < 0.05$), whilst hepatic MDA content was significantly decreased after choline treatment ($p < 0.05$). In conclusion, IUGR has a permanent stunting effect on growth performance of pigs and damages hepatic antioxidant ability. Notably, choline supplementation could ameliorate the harmful effects induced by IUGR.

Key words: Choline; pigs; Intrauterine growth retardation; growth performance; antioxidant ability

中图分类号: TS201.4

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2015)07-0363-05

doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2015.07.068

宫内发育迟缓 (intrauterine growth retardation, IUGR) 是指胎儿在子宫内发育受到阻碍, 常导致低出生体重、免疫力下降等。据统计, 世界上每年约有 5%~10% 左右的 IUGR 新生儿, 且在人类医学上多胎

儿的死亡率一直较高, 但到目前为止仍没有较有效的治疗方法^[1]。同样在集约化养殖模式下的动物饲养产业上 IUGR 发生率也很高, 例如猪生产上, 低出生体重的新生仔猪死亡率较高^[2]。流行病学研究表

收稿日期: 2014-06-13

作者简介: 李博 (1990-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 动物营养与饲料科学。

* 通讯作者: 王恬 (1958-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 动物营养与饲料科学。

基金项目: 国家自然科学基金 (31272454): 宫内发育迟缓猪的脂肪沉积机制及营养调控研究。

明,IUGR 动物在整个生长过程中各器官发育及功能滞后,且成年后易出现肥胖等代谢综合征,与正常出生体重成年动物相比肉质较差等,对畜牧生产危害巨大^[3]。然而随着我国经济迅速发展和生活质量不断提高,人们的消费水平已经开始转向关注动物产品的健康及安全问题^[4]。因此,通过饲粮添加剂来营养调控 IUGR 动物的生长发育,增强其抗氧化应激能力具有重要意义。

胆碱作为一种水溶性维生素,近年来被广泛作为饲料及食品添加剂。有研究发现^[5],日粮中添加胆碱可以修复大鼠大脑的线粒体功能,提高运动协调能力和记忆学习功能;适当添加胆碱可以提高鲤鱼的免疫应答,增强抵抗力及与免疫相关基因的表达量^[6]。而缺乏胆碱易造成肝脏、肾脏及心脏线粒体抗氧化应激作用减弱,脂质过氧化水平升高,危害动物体健康^[7]。目前,有关胆碱对猪抗氧化应激的研究,特别是对 IUGR 猪的报道研究较少。因此本实验以 IUGR 猪为对象,跟踪记录每一个生长阶段体重变化,从而探讨 IUGR 猪与正常猪相比的生长发育状况;同时添加胆碱进行调控,探讨营养干预对 IUGR 猪生长及肝脏抗氧化性能的影响。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

50% 氯化胆碱 山东恩贝集团有限公司;总抗氧化能力(T-AOC)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、丙二醛(MDA)检测按试剂盒方法进行
南京建成生物技术研究。

1.2 实验方法

1.2.1 实验动物及分组 长白×大白二元杂交猪为实验对象,从胎次相近、体型相似、正常分娩的 20 头母猪中挑选正常初生重(NBW)和宫内发育迟缓(IUGR)的新生仔猪各 12 头,保证所选的每头 IUGR 均有对应 NBW 同胞仔猪,并随母猪哺乳至 23d 断奶,23d 断奶后饲喂固体饲料,将 NBW 仔猪和 IUGR 仔猪随机分为四组,即 NBW + NC、NBW + HC、IUGR + NC 与 IUGR + HC,每组 6 头。各生长阶段的基础日粮中含有正常含量的胆碱,其营养成分符合或超过 NRC(1998)的营养需求(表 1)。根据《中国饲料成分及营养价值表(第 21 版)》,计算得到各阶段基础日粮中胆碱含量(表 1)。通过以氯化胆碱替代等量的玉米得到胆碱日粮,使其中胆碱含量为基础日粮的 2 倍(表 2)。IUGR 仔猪的选择参照 Xu 等^[8]方法,统计分析实验猪场近两年仔猪初生重数据,计算平均数和标准差,将体重小于该场仔猪平均重两个标准差的仔猪确定为 IUGR 仔猪(初生体重为:NBW, (1.5 ± 0.2) kg; IUGR, (0.75 ± 0.2) kg,实验期间断牙、断尾、去势、常规补铁与免疫等均按照猪场相关规程操作。

1.2.2 样品采集及处理 当仔猪饲养至 200d 龄时,每组随机选择 4 头,高压电极击晕后放血致死,迅速解剖,取同一侧肝脏 5g,置于 -20℃ 冰箱保存,留作后期实验分析。

1.2.3 生长性能的测定 分别于猪 23d 龄、73d 龄、

120d 龄及 200d 龄时对其进行空腹称重,确定其体重变化。

表 1 日粮配方组成与营养物质含量
Table 1 Composition of basal diet, as-fed basis

| 项目 | 生长阶段 | | | |
|-----------------|--------|--------|---------|----------|
| | 23~37d | 38~73d | 74~120d | 121~200d |
| 日粮成分(%) | | | | |
| 玉米 | 64 | 65 | 60 | 68 |
| 豆粕 | 26 | 25 | 26 | 24 |
| 鱼粉 | 4 | 2 | 0 | 0 |
| 麸皮 | 2 | 4 | 4 | 4 |
| 小麦 | 0 | 0 | 16 | 0 |
| L-赖氨酸 | 0.25 | 0.15 | 0.15 | 0.15 |
| 磷酸氢钙 | 0.5 | 0.5 | 0.55 | 0.5 |
| 石粉 | 0.8 | 0.9 | 0.85 | 0.9 |
| 盐 | 0.35 | 0.35 | 0.35 | 0.35 |
| 预混料 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.1 |
| 营养成分 | | | | |
| 代谢能 ME, kcal/kg | 3700 | 2970 | 2996 | 2985 |
| 粗蛋白(%) | 21.7 | 18.7 | 15.3 | 17.3 |
| 赖氨酸(%) | 1.68 | 1.07 | 0.76 | 0.95 |
| 钙(%) | 1.06 | 0.61 | 0.52 | 0.53 |
| 总磷(%) | 0.84 | 0.60 | 0.52 | 0.53 |

注: * 预混料为每公斤饲料提供:8800IU 维生素 A;1600IU 维生素 D;40mg 维生素 E;0.4mg 维生素 B₁;3.6mg 维生素 B₂;1mg 维生素 B₆;16mg 烟酸;11mg 泛酸;180mg 氯化胆碱;96mg Cu(CuSO₄);88mg Fe(FeSO₄);76mg Zn(ZnSO₄);24mg Mn(MnSO₄);0.4mg Co(CoCl₂);0.4mg I(CaI₂)。

1.2.4 肝脏抗氧化指标的测定 取肝脏制备 10% 组织匀浆液。匀浆上清中总蛋白含量采用 BCA 法测定,总抗氧化能力(T-AOC)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、丙二醛(MDA)检测按试剂盒方法进行;有机自由基 ABTS⁺·和 DPPH·的清除能力的测定^[9]: DPPH·测定时用无水乙醇配制 0.1mmol/L 的 DPPH 溶液,避光保存。将 3mL 测试样品溶液及 1mL DPPH 溶液加入到同一试管中,摇匀,室温下暗处静置 30min 后测定其吸光度 A_{sample},同时测定用 3mL DPPH 溶液与 1mL 乙醇混合后的吸光度 A_{control};ABTS⁺·测定时用蒸馏水配制 7mmol/L ABTS 溶液,避光保存 12~16h 后,将其稀释至不同浓度测定吸光度(734nm 时吸光值在 0.700 ± 0.02),将 3mL 测试样品溶液及 1mL ABTS 溶液加入到同一试管中,摇匀,室温下暗处静置 30min 后在 534nm 处测定其吸光度 A_{sample},同样用 3mL ABTS 溶液与 1mL 乙醇混合后的吸光度 A_{control}。ABTS⁺·和 DPPH·清除能力公式如下:

$$\text{清除率}(\%) = 100 \times (A_{\text{control}} - A_{\text{sample}}) / A_{\text{control}}$$

1.2.5 数据分析 实验数据采用 Excel 2010 进行初步整理后,用 SPSS16.0 软件进行统计分析,采用 GLM 模型分析,比较主因素(胆碱与 IUGR)及其交互作用对猪生产性能及肝脏抗氧化指标的影响。

2 结果与分析

2.1 日粮胆碱水平与 IUGR 对猪生长性能的影响

表2 胆碱添加与日粮胆碱水平
Table 2 Choline addition and levels in diet

| 项目 g/kg diet | 23~37d | | 38~73d | | 74~120d | | 121~200d | |
|--------------|--------|------|--------|------|---------|------|----------|------|
| | NC | HC | NC | HC | NC | HC | NC | HC |
| 50% 氯化胆碱添加量 | 0 | 3.60 | 0 | 3.23 | 0 | 3.12 | 0 | 3.03 |
| 计算值 | | | | | | | | |
| 添加量 | 0 | 1.34 | 0 | 1.20 | 0 | 1.16 | 0 | 1.13 |
| 总胆碱 | 1.34 | 2.68 | 1.20 | 2.40 | 1.16 | 2.32 | 1.13 | 2.26 |
| 分析值 | | | | | | | | |
| 总胆碱 | 1.59 | 2.98 | 1.33 | 2.77 | 1.40 | 2.71 | 1.40 | 2.75 |
| 氯化胆碱 | 0.08 | 1.73 | 0.24 | 1.56 | 0.25 | 1.50 | 0.25 | 1.45 |

注: NC = 基础日粮; HC = 胆碱日粮(胆碱含量为基础日粮的2倍); 根据中国饲料组成与营养成分(第21版)计算日粮的总胆碱含量。

表3 日粮胆碱水平与 IUGR 对猪生长性能的影响(单位:kg)
Table 3 Effects of dietary concentrations of choline and IUGR on growth performance of pigs(Unit:kg)

| 日龄 (d) | 组别 | | | | SEM | p 值 | | |
|-----------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------|-------|---------|----------------|
| | NBW + NC | NBW + HC | IUGR + NC | IUGR + HC | | type | choline | type × choline |
| 23 | 5.689 ± 0.874 | 6.359 ± 0.753 | 4.132 ± 0.446 | 4.159 ± 0.646 | 1.178 | <0.01 | 0.373 | 0.337 |
| 73 | 23.24 ± 2.35 | 26.64 ± 0.94 | 19.19 ± 2.48 | 19.82 ± 2.68 | 3.662 | <0.01 | 0.095 | 0.237 |
| 120 | 58.50 ± 3.20 | 62.77 ± 1.57 | 47.89 ± 6.35 | 54.01 ± 3.49 | 6.243 | <0.01 | 0.003 | 0.529 |
| 200 | 109.8 ± 10.1 | 114.8 ± 2.5 | 102.6 ± 9.5 | 106.3 ± 3.4 | 7.972 | 0.053 | 0.853 | 0.258 |

表3可知,除猪200d龄外,IUGR猪的体重在各实验期均显著低于NBW猪,分别降低了31.18%, 21.79%, 15.97%, 6.99% ($p < 0.05$); 在猪200d龄, IUGR仍有降低其体重的趋势($p = 0.053$)。在猪73d龄,日粮高胆碱水平有提高猪体重的趋势($p = 0.095$)。猪120d龄时,饲喂高胆碱日粮组体重较正常胆碱组显著提高了8.89% ($p < 0.05$)。

本实验发现在IUGR猪的整个生长发育中,其体重均显著低于正常组, Han等^[10]实验同样发现, IUGR仔猪在生长发育前期体重偏低,与对其他动物如小鼠^[11]、反刍动物^[12]的研究一致。可见IUGR可影响动物整个生长发育过程,导致生长缓慢,体重偏低。研究表明IUGR猪肝脏氧化损伤严重,使肝脏功能受损,从而严重影响其生长性能^[13]。Lucas等^[14]认为低出生体重与成年后多种疾病发生密切相关,研究发现成年后代代谢综合征一般发生在出生体重较低且追赶速度较快的个体上^[15];而IUGR小鼠在生长发育后期各器官重仍偏低,肾脏抗氧化能力减弱,导致泌尿功能受到影响^[16];同样与正常体重猪相比, IUGR猪肠道及粘膜绝对重量显著降低,严重影响营养物质消化吸收^[17]。而在断奶后猪73d龄与120d龄时,日粮高胆碱水平可显著提高NBW猪和IUGR猪的体重。有研究证明日粮中添加胆碱中可使小鼠体重增加,对小鼠生长发育有积极作用^[18]。这主要由于胆碱可参与体内多个组织代谢反应,保护机体神经、免疫及心血管等系统,修复细胞线粒体功能,从而促进动物体生长发育^[19]。可见IUGR可引起动物生长缓慢,而日粮高胆碱水平可在动物生长后期调控动物生长。

2.2 日粮胆碱水平与 IUGR 对猪肝脏抗氧化指标的影响

由表4可以看出, IUGR有降低猪肝脏中T-AOC的趋势($p = 0.071$),且使正常组清除DPPH·的能力显著降低了5.28% ($p < 0.05$),但对SOD、CAT、MDA和清除ABTS⁺·能力无显著影响($p > 0.05$)。在饲喂高胆碱日粮后,可使肝脏中MDA显著降低7.41% ($p < 0.05$),使T-AOC、SOD含量分别升高了18.58%、13.69% ($p < 0.05$),肝脏中清除DPPH·的能力显著增强了6.07% ($p < 0.05$),而对CAT和清除ABTS⁺·能力均无显著影响($p > 0.05$)。另外, IUGR与胆碱对断奶后肝脏中抗氧化指标的影响均不存在交互作用。

本实验发现, IUGR有降低猪肝脏中T-AOC的趋势,研究表明, IUGR与氧化应激发生密切相关,与Ogata等^[20]在IUGR大鼠上研究一致。研究也发现, IUGR可导致母体和胎儿发生氧化应激^[21],且抗氧化能力低下^[22],导致蛋白质氧化和脂质过氧化的程度增加^[23-24]。有机自由基ABTS在H₂O₂存在时会被氧化成蓝绿色的自由基,因此通过测定其吸光度来判断机体抗氧化能力。本实验发现, IUGR猪与NBW猪肝脏清除ABTS⁺·能力没有显著性差异,同CAT结果一致,说明IUGR对肝脏清除H₂O₂的能力并没有显著影响。DPPH是一种稳定和良好定性的固体自由基,可用来衡量动物机体总抗氧化能力^[25]。本实验发现IUGR猪清除DPPH自由基能力较NBW猪显著降低,与T-AOC指标一致。Yin等^[26]对新生仔猪与氧化应激机制的研究发现,高氧应激是造成胎儿发生氧化应激的主要原因,当新生儿出生时,空气氧分压比宫内高很多,因此当自主呼吸时,会因为高氧应激,导致大量ROS的产生,实验还发现氧化损伤会激活Nrf2信号途径,导致抗氧化相关基因表达量下降及抗氧化酶活性降低。也有研究证明机体在怀

表4 日粮胆碱水平与 IUGR 对猪肝抗氧化指标的影响

Table 4 Effects of dietary concentrations of choline and IUGR on anti-oxidative index of pigs

| 项目 | 组别 | | | | SEM | p 值 | | |
|------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------|-------|---------|----------------|
| | NBW + NC | NBW + HC | IUGR + NC | IUGR + HC | | type | choline | type × choline |
| T-AOC(U·mg protein ⁻¹) | 0.884 ± 0.093 | 1.163 ± 0.173 | 0.816 ± 0.100 | 0.925 ± 0.125 | 0.174 | 0.071 | 0.029 | 0.281 |
| SOD(U·mg protein ⁻¹) | 212.5 ± 7.8 | 239.1 ± 4.4 | 206.8 ± 5.0 | 246.8 ± 5.1 | 18.38 | 0.765 | <0.01 | 0.079 |
| CAT(U·mg protein ⁻¹) | 129.6 ± 3.0 | 140.2 ± 16.7 | 130.8 ± 8.3 | 134.1 ± 5.0 | 9.354 | 0.676 | 0.251 | 0.532 |
| MDA(mol·g protein ⁻¹) | 499.5 ± 12.0 | 476.8 ± 12.9 | 505.4 ± 7.8 | 453.6 ± 27.3 | 25.69 | 0.397 | 0.005 | 0.168 |
| ABTS ⁺ ·清除能力(%) | 82.63 ± 0.71 | 82.69 ± 1.74 | 82.01 ± 1.85 | 84.40 ± 1.94 | 1.564 | 0.536 | 0.190 | 0.207 |
| DPPH·清除能力(%) | 39.79 ± 1.31 | 42.83 ± 2.79 | 38.13 ± 1.60 | 40.13 ± 1.81 | 2.474 | 0.046 | 0.024 | 0.603 |

孕过程中由于胎盘线粒体活动增强从而产生过多的 ROS,以超氧负离子为主^[27],而 IUGR 的发生加剧了胎儿氧化应激的发生,从而使肝脏及其他组织受到氧化损伤。可见 IUGR 会导致肝脏抗氧化能力显著降低,加剧肝脏氧化应激程度,使肝脏发育受损。在日粮中添加高水平胆碱显著降低了抗氧化指标,如 T-AOC、SOD 含量显著升高,清除 DPPH·的能力显著增强。有研究报道日粮中添加胆碱可显著提高小鼠及禽类 SOD 并显著降低 MDA 水平^[28-29],与 Sachan DS 等的研究一致^[30]。另外,日粮中添加胆碱可提高肌肉组织抗氧化能力^[31]。研究认为,胆碱对抗氧化应激的作用可能由于胆碱可缓解组织细胞损伤,保护细胞功能,从而提高自由基清除能力^[32]。可见高胆碱日粮水平可以调控 IUGR 猪肝抗氧化应激的能力,缓解肝脏氧化应激损失。

3 结论

本实验发现,IUGR 猪整个生长发育过程中,体重偏低、生长缓慢,肝脏中总抗氧化能力有降低的趋势。而在日粮中添加高水平胆碱后,使其在生长发育后期,生长性能显著提高,肝脏抗氧化能力显著增强。

参考文献

- [1] Wu G, Bazer FW, Datta S, et al. Proline metabolism in the conceptus; implications for fetal growth and development [J]. *Amino Acids*, 2008, 35(4): 691-702.
- [2] Michel CL, Bonnet X. Influence of body condition on reproductive output in the guinea pig [J]. *J Exp Zool A Ecol Genet Physiol*, 2012, 317(1): 24-31.
- [3] Brenseke B, Prater MR, Bahamonde J, et al. Current thoughts on maternal nutrition and fetal programming of the metabolic syndrome [J]. *J Pregnancy*, 2013: 1-13.
- [4] Ostry A, Morrison K. A health and nutritional evaluation of changes in agriculture in the past quarter century in British Columbia; implications for food security [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2010, 7(6): 2653-2665.
- [5] Pacelli C, Coluccia A, Grattagliano I, et al. Dietary choline deprivation impairs rat brain mitochondrial function and behavioral phenotype [J]. *J Nutr*, 2010, 140(6): 1072-1079.
- [6] Wang Y, Wang T, Shi X, et al. Analysis of acetylcholine, choline and butyrobetaine in human liver tissues by hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 47(4-5): 870-875.

- [7] Omoi NO, Arai M, Saito M, et al. Influence of oxidative stress on fusion of pre-synaptic plasma membranes of the rat brain with phosphatidyl choline liposomes, and protective effect of vitamin E [J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2006, 52(4): 248-255.
- [8] Xu RJ, Mellor DJ, Birtles MJ, et al. Impact of intrauterine growth retardation on the gastrointestinal tract and the pancreas in newborn pigs [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1994, 18(2): 231-240.
- [9] Zhang J, Hou X, Ahmad H, et al. Assessment of free radicals scavenging activity of seven natural pigments and protective effects in AAPH-challenged chicken erythrocytes [J]. *Food Chem*, 2014, 145: 57-65.
- [10] Han F, Hu L, Xuan Y, et al. Effects of high nutrient intake on the growth performance, intestinal morphology and immune function of neonatal intra-uterine growth-retarded pigs [J]. *Br J Nutr*, 2013, 110(10): 1819-1827.
- [11] Merlet-Benichou C, Gilbert T, Muffat-Joly M, et al. Intrauterine growth retardation leads to a permanent nephron deficit in the rat [J]. *Pediatr Nephrol*, 1994, 8(2): 175-180.
- [12] 张崇志, 刘迎春, 高峰, 等. 妊娠后期营养限饲对蒙古绵羊胎儿肝脏生长发育及抗氧化能力的影响 [J]. *畜牧兽医学报*, 2013(8): 1263-1268.
- [13] 刘静波, 姚英, 余冰, 等. 叶酸对初产母猪繁殖性能和宫内发育迟缓仔猪肾脏功能基因表达的影响 [J]. *动物营养学报*, 2010(2): 278-284.
- [14] Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease - the hypothesis revisited [J]. *Bmj*, 1999, 319(7204): 245-249.
- [15] Sallout B, Walker M. The fetal origin of adult diseases [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2003, 23(5): 555-560.
- [16] Pham TD, MacLennan NK, Chiu CT, et al. Uteroplacental insufficiency increases apoptosis and alters p53 gene methylation in the full-term IUGR rat kidney [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003, 285(5): R962-970.
- [17] 王远孝, 张莉莉, 周根来, 等. 大豆卵磷脂对子宫内发育迟缓仔猪肠道抗氧化和热休克蛋白 70 表达的影响 [J]. *中国农业科学*, 2012, 13: 2711-2717.
- [18] Guseva MV, Hopkins DM, Scheff SW, et al. Dietary choline supplementation improves behavioral, histological, and neurochemical outcomes in a rat model of traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2008, 25(8): 975-983.
- [19] McCann JC, Hudes M, Ames BN. An overview of evidence for

(下转第 376 页)

- [37] Shin J E, Choi E J, Jin Q, et al. Chalcones isolated from *Angelica keiskei* and their inhibition of IL-6 production in TNF- α -stimulated MG-63 cell [J]. *Arch Pharm Res*, 2011, 34(3):437-442.
- [38] Lee H J, Choi T W, Kim H J, et al. Anti-inflammatory activity of *Angelica keiskei* through suppression of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor- κ B activation pathways [J]. *J Med Food*, 2010, 13(3):691-699.
- [39] Shin H J, Shon D H, Youn H S. Isobavachalcone suppresses expression of inducible nitric oxide synthase induced by Toll-like receptor agonists [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 15(1):38-41.
- [40] Yasuda M, Kawabata K, Miyashita M, et al. Inhibitory Effects of 4-Hydroxyderricin and Xanthoangelol on Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Responses in RAW264 Macrophages [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(2):462-467.
- [41] Kishiro S, Nunomura S, Nagai H, et al. Selinidin suppresses IgE-mediated mast cell activation by inhibiting multiple steps of Fc epsilonRI signaling [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(3):442-448.
- [42] Nagata J, Morino T, Saito M. Effects of dietary *Angelica keiskei* on serum and liver lipid profiles, and body fat accumulations in rats [J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2007, 53(2):133-137.
- [43] Kim J H, Son Y K, Kim G H, et al. Xanthoangelol and 4-Hydroxyderricin Are the Major Active Principles of the Inhibitory Activities against Monoamine Oxidases on *Angelica keiskei* K [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2013, 21(3):234-240.
- [44] OH S R, KIM S J, KIM D H, et al. *Angelica keiskei*

- ameliorates scopolamine-induced memory impairments in mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(1):82-88.
- [45] Aoki N, Muko M, Ohta E, et al. C-geranylated chalcones from the stems of *Angelica keiskei* with superoxide-scavenging activity [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(7):1308-1310.
- [46] 郭晓青, 张晓春, 陈晓靓, 等. 明日叶黄酮类化合物清除羟基自由基活性研究 [J]. *广州化学*, 2013, 38(4):7-10, 27.
- [47] Inamori Y, Baba K, Tsujibo H, et al. Antibacterial activity of two chalcones, xanthoangelol and 4-hydroxyderricin, isolated from the root of *Angelica keiskei* KOIDZUMI [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1991, 39(6):1604-1605.
- [48] Park J Y, Jeong H J, Kim Y M, et al. Characteristic of alkylated chalcones from *Angelica keiskei* on influenza virus neuraminidase inhibition [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(18):5602-5604.
- [49] Park J C, Park J G, Kim H J, et al. Effects of extract from *Angelica keiskei* and its component, cynaroside, on the hepatic bromobenzene-metabolizing enzyme system in rats [J]. *Phytother Res*, 2002, 16 Suppl 1:S24-27.
- [50] 丁汉平, 邓良利, 刘斌. 新型保健品“明日叶”的毒性研究 [J]. *预防医学情报杂志*, 2000, 16(2):140-141.
- [51] Son H U, Yoon E K, Cha Y S, et al. Comparison of the toxicity of aqueous and ethanol fractions of *Angelica keiskei* leaf using the eye irritancy test [J]. *Exp Ther Med*, 2012, 4(5):820-824.
- [52] Lee S H. Evaluation of acute skin irritation and phototoxicity by aqueous and ethanol fractions of *Angelica keiskei* [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(1):45-50.

(上接第 366 页)

- a causal relationship between dietary availability of choline during development and cognitive function in offspring [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2006, 30(5):696-712.
- [20] Ogata ES, Swanson SL, Collins JW, Jr., et al. Intrauterine growth retardation; altered hepatic energy and redox states in the fetal rat [J]. *Pediatr Res*, 1990, 27(1):56-63.
- [21] Gupta P, Narang M, Banerjee BD, et al. Oxidative stress in term small for gestational age neonates born to undernourished mothers; a case control study [J]. *BMC Pediatr*, 2004, 4:14.
- [22] Hracsko Z, Orvos H, Novak Z, et al. Evaluation of oxidative stress markers in neonates with intra-uterine growth retardation [J]. *Redox Rep*, 2008, 13(1):11-16.
- [23] Laskowska M, Laskowska K, Oleszczuk J. Elevated maternal serum sP-selectin levels in preeclamptic pregnancies with and without intrauterine fetal growth restriction, but not in normotensive pregnancies complicated by isolated IUGR [J]. *Med Sci Monit*, 2013, 19:118-124.
- [24] Kamath U, Rao G, Kamath SU, et al. Maternal and fetal indicators of oxidative stress during intrauterine growth retardation (IUGR) [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2006, 21(1):111-115.
- [25] 熊双丽, 卢飞, 史敏娟, 等. DPPH 自由基清除活性评价方法在抗氧化剂筛选中的研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2012(8):380-383.

- [26] Yin J, Ren W, Liu G, et al. Birth oxidative stress and the development of an antioxidant system in newborn piglets [J]. *Free Radic Res*, 2013, 47(12):1027-1035.
- [27] Niermeyer S, Yang P, Shanmina, et al. Arterial oxygen saturation in Tibetan and Han infants born in Lhasa, Tibet [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(19):1248-1252.
- [28] 马维英, 王爽, 黄江南, 等. 饲料胆碱添加水平对产蛋期绍兴鸭产蛋性能、蛋品质、生殖器官发育的影响 [J]. *动物营养学报*, 2013(6):1307-1314.
- [29] Mehta AK, Arora N, Gaur SN, et al. Choline supplementation reduces oxidative stress in mouse model of allergic airway disease [J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(10):934-941.
- [30] Sachan DS, Hongu N, Johnsen M. Decreasing oxidative stress with choline and carnitine in women [J]. *J Am Coll Nutr*, 2005, 24(3):172-176.
- [31] Takeuchi-Yorimoto A, Noto T, Yamada A, et al. Persistent fibrosis in the liver of choline-deficient and iron-supplemented L-amino acid-defined diet-induced nonalcoholic steatohepatitis rat due to continuing oxidative stress after choline supplementation [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 268(3):264-277.
- [32] Lu L, Ni J, Zhou T, et al. Choline and/or folic acid deficiency is associated with genomic damage and cell death in human lymphocytes *in vitro* [J]. *Nutr Cancer*, 2012, 64(3):481-487.