

# 甜菜碱对猪和家禽生长和繁殖的影响及其作用机制

林森<sup>1</sup> 王振江<sup>1,2</sup> 戴凡炜<sup>1,2</sup> 唐翠明<sup>1,2\*</sup>

(1.广东省农业科学院蚕业与农产品加工研究所,广州 510610;2.农业农村部华南都市农业重点实验室,广州 510610)

**摘要:**甜菜碱是甘氨酸的三甲基衍生物。作为饲料添加剂,甜菜碱具有促进动物生长、改善胴体品质、缓解热应激、调控动物繁殖性能等作用。甜菜碱可以通过参与蛋氨酸代谢为机体大部分甲基化反应提供甲基。近年来,越来越多的研究揭示了甜菜碱通过调控表观遗传影响动物繁殖的作用。本文综述了甜菜碱对猪和家禽生长和繁殖的影响及其作用机制,以期为甜菜碱在畜禽生产中的合理应用提供新的思考。

**关键词:**甜菜碱;胴体品质;繁殖;缓解应激;渗透调节;甲基供体

中图分类号:S816

文献标识码:A

文章编号:1006-267X(2020)12-5500-09

甜菜碱是一种广泛分布于植物、动物及微生物中的天然化合物,其最重要的来源是甜菜及其副产物,如糖蜜、浓缩糖蜜等<sup>[1]</sup>。甜菜碱结构稳定、无毒,可作为饲料添加剂以无水甜菜碱、一水甜菜碱及盐酸甜菜碱的形式添加到饲料中。早在20世纪40年代,就有学者研究过甜菜碱在家禽营养中的作用。甜菜碱具有促进动物生长、改善胴体品质、缓解热应激等作用<sup>[2-4]</sup>。甜菜碱还是重要的甲基供体,可以通过参与蛋氨酸代谢为机体大部分甲基化反应提供甲基。对家畜来说,胆碱、蛋氨酸也是重要的甲基供体,而甜菜碱是最高效的甲基供体。研究表明,1 kg 无水甜菜碱提供的甲基相当于1.25 kg DL-蛋氨酸或1.65 kg 氯化胆碱所提供的量<sup>[5]</sup>。在生产上,使用甜菜碱部分替代胆碱及蛋氨酸可以降低饲料成本。本文围绕近些年甜菜碱在猪及家禽中的应用效果及其机制进行简要总结,以期为甜菜碱在畜禽生产中更好的研究与应用提供参考。

## 1 甜菜碱的理化特性

甜菜碱最早在19世纪60年代由德国化学家

从甜菜中提取<sup>[6]</sup>,它是甘氨酸的三甲基衍生物,分子式为 $C_5H_{11}NO_2$ ,相对分子量为117.15,其化学基本结构如图1所示。甜菜碱为黄色或白色晶体,味甘甜、微苦,在200℃下性质较稳定,易溶于水与醇类有机溶剂,遇强碱分解为三甲胺。作为两性季铵型生物碱,其分子结构的两大特性为分子内部电荷呈中性和含3个活性甲基。

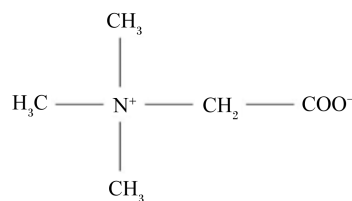


图1 甜菜碱的化学基本结构

Fig.1 Basic chemical structure of betaine

## 2 甜菜碱的代谢

甜菜碱主要在动物小肠中通过甜菜碱 $\gamma$ 氨基丁酸转运载体被吸收<sup>[7]</sup>,在动物摄取后的1~2 h,其含量就会在血液中的达到峰值<sup>[8]</sup>。此外,进入肾

收稿日期:2020-05-13

基金项目:广东省重点领域研发计划(2020B020225005);广东省农业科学院科技创新战略专项(高水平农科院建设)(R2019YJ-YB3002);

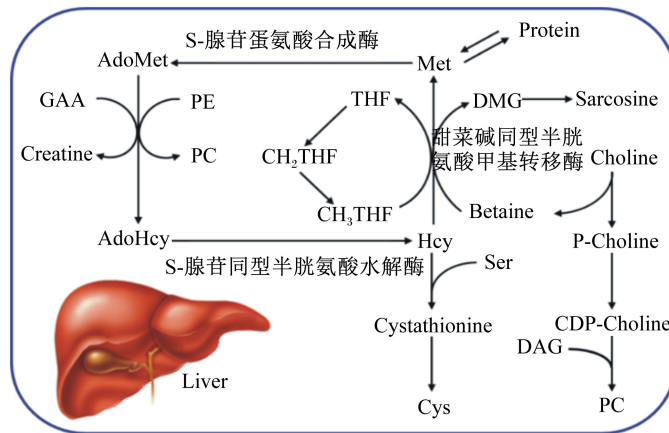
国家现代农业产业技术体系建设专项(CARS-18);广东省现代农业产业技术体系项目(2019KJ124)

作者简介:林森(1988—),男,山东淄博人,助理研究员,博士,从事动物营养与饲料科学研究。E-mail: linsen@gdaas.cn

\*通信作者:唐翠明,研究员,E-mail: tangcuiming@126.com

脏的甜菜碱也大部分被重吸收进入血液循环。随后,甜菜碱或作为渗透调节剂储存于各组织中,或通过转甲基作用被分解<sup>[9]</sup>。在动物体内,甜菜碱主要通过参与蛋氨酸的代谢而被分解(图2)<sup>[9]</sup>。蛋氨酸首先在S-腺苷蛋氨酸合成酶的催化下,被转化为S-腺苷蛋氨酸(S-adenosyl methionine, AdoMet)。AdoMet为机体大部分的甲基化反应提供甲基供体,造成基因的甲基化,从而调控基因转录。随后,AdoMet又经过磷脂酰N-甲基转移酶和胍基乙酸甲基转移酶的催化发生转甲基反应,

生成S-腺苷同型半胱氨酸(S-adenosylhomocysteine, AdoHcy)。AdoHcy又在S-腺苷同型半胱氨酸水解酶的催化下降解为同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy),重新进入Hcy-蛋氨酸循环。最终,甜菜碱作为底物,在甜菜碱同型半胱氨酸甲基转移酶(BHMT)的催化下,Hcy被转化为蛋氨酸甜菜碱。以上过程主要在动物肝脏细胞的线粒体中进行。研究表明,AdoMet与AdoHcy的比例会影响DNA甲基化,当AdoMet与AdoHcy比例升高会导致全身性的高DNA甲基化。



Sarcosine:肌氨酸;Choline:胆碱;P-Choline:磷酸胆碱 phosphorylcholine;CDP-Choline:胞苷二磷酸胆碱 cytidine diphosphate choline;PC:磷脂酰胆碱 phosphatidylcholine;DAG:二酰基甘油 diacyl glycerol;Protein:蛋白质;DMG:二甲基甘氨酸 di-methylglycine;Betaine 甜菜碱;Ser:丝氨酸 serine;Met:蛋氨酸 methionine;Hcy:同型半胱氨酸 homocysteine;Cystathionine:胱硫醚;Cys:半胱氨酸 cysteine;THF:四氢叶酸 tetrahydrofolate;CH<sub>2</sub>THF 亚甲基四氢叶酸 methylenetetrahydrofolate;CH<sub>3</sub>THF:甲基四氢叶酸 methyltetrahydrofolate;Gly:甘氨酸 glycine;AdoMet:S-腺苷蛋氨酸 S-adenosylmethionine;AdoHcy:腺苷同型半胱氨酸 adenosylhomocysteine;GAA:胍基乙酸 guanidinoacetate;Creatine:肌酸;PE:磷脂酰乙醇胺 phosphatidylethanolamine;Liver:肝脏。

图2 甜菜碱参与蛋氨酸代谢

Fig.2 Betaine participates in methionine metabolism<sup>[9]</sup>

### 3 甜菜碱在猪和家禽生产中的作用

#### 3.1 甜菜碱对生长性能的作用

Yu等<sup>[10]</sup>研究发现,向20 kg生长猪的饲料中添加0.10%和0.15%的甜菜碱,可以使平均日增重分别提高13.20%和9.28%,使平均日采食量分别提高7.30%和7.33%,使料重比分别降低7.93%和6.55%。向1日龄的肉鸡饲料中添加不同水平的甜菜碱(0.05%、0.10%、0.20%)进行42 d的饲养试验,发现在试验的后半段,添加0.1%甜菜碱可

以显著提高肉鸡的平均日增重,显著降低料重比<sup>[11]</sup>。总结近些年在猪及家禽上的研究发现,饲料中添加甜菜碱有提高平均日增重、增加平均日采食量、改善饲料转化率的作用(表1)。甜菜碱的作用效果与其添加剂量、动物生理阶段等因素相关。甜菜碱在家禽饲料中的添加水平一般低于猪饲料。总结前人的研究,甜菜碱在不同动物饲料中的适宜添加水平为:断奶仔猪0.06%~0.25%<sup>[12-13]</sup>,育肥猪0.1%~0.2%<sup>[10,14]</sup>,母猪0.2%~0.4%<sup>[15-17]</sup>,肉鸡0.05%~0.20%<sup>[18-20]</sup>,蛋鸡0.05%~0.15%<sup>[21-24]</sup>,肉鸭0.07%~0.13%<sup>[25-27]</sup>。

表 1 饲料添加甜菜碱对动物生长性能的影响

Table 1 Effects of dietary betaine on growth performance of animals

试验动物 Experimental animals	甜菜碱添加水平 Betaine supplemental level	试验期 Experimental period/d	生长性能 Growth performance	参考文献 References
育肥猪 Fattening pigs (20 kg)	0.10% ~ 0.20%	60	ADG、ADFI 增加, F/G 降低	[10]
育肥猪 Fattening pigs (59.5 kg)	0.15%	35	ADG 增加	[14]
仔猪 Piglets (8.52 kg)	0.125% ~ 0.250%	30	BW、ADG 增加	[12]
1 日龄肉鸡 Broilers at 1 day of age	0.05%	50	ADG 增加, F/G 降低	[4]
1 日龄肉鸡 Broilers at 1 day of age	0.10%	42	ADG 增加, F/G 降低	[11]
1 日龄肉鸭 Meat ducks at 1 day of age	0.12%	42	BW、ADFI 增加	[25]
1 日龄肉鸭 Meat ducks at 1 day of age	0.07% ~ 0.13%	42	BW、ADFI 增加, F/G 降低	[26]

ADG:平均日增重 average daily gain; ADFI:平均日采食量 average daily feed intake; F/G:料重比 feed to gain ratio; BW:体重 body weight.

### 3.2 甜菜碱对胴体品质的作用

Huang 等<sup>[28]</sup>研究发现,向 55 kg 的育肥猪饲料中添加 0.125% 的甜菜碱可以提高胴体瘦肉率,增加眼肌面积,使胴体脂肪组成及平均背膘厚分别降低 13.1% 和 10.3%。Matthews 等<sup>[29]</sup>向初始重约为 70 kg 的育肥猪饲料中添加不同水平的甜菜碱(0、0.125%、0.250%、0.500%)并将育肥猪饲喂至 115 kg,发现育肥猪的第 10 肋骨处背膘厚显著降低,且在甜菜碱添加水平为 0.250% 时最低,胴体长度也随甜菜碱添加水平的增加而增加。向 1 日龄雏鸡饲料中添加 500 和 1 000 mg/kg 甜菜碱,并进行 50 d 饲养试验,结果表明 2 个水平的甜菜碱均可增加屠宰 24 h 胸肌红度,添加 1 000 mg/kg 甜菜碱还能降低胸肌的滴水损失<sup>[4]</sup>。向樱桃谷肉鸭饲料中添加不同水平甜菜碱,进行 42 d 的饲养试验,结果表明随着饲料中甜菜碱添加水平的增加,胸肌产量呈线性增加,皮下脂肪厚度和腹脂水平呈线性下降<sup>[27]</sup>。

### 3.3 甜菜碱缓解热应激的作用

Park 等<sup>[25]</sup>将樱桃谷肉鸭随机分配到对照组及添加 0.12% 甜菜碱但饲喂方式不同的几个试验组,进行 42 d 的饲养试验,在试验后半段,通过升温加湿创造热应激环境,研究发现,在热应激条件下添加甜菜碱的试验组肉鸭的生长性能和红细胞压积、血小板数量等血液指标以及盲肠短链脂肪酸水平均显著高于对照组。肉鸡上的研究表明,饲料添加 0.1% 的甜菜碱有助于缓解热应激引起的生长性能及肉品质的下降,有助于改善氧化应激状态<sup>[30]</sup>。热应激条件下,饲料添加 0.1% 甜菜碱还

能显著提高母鸡的存活率、产蛋率及产蛋量<sup>[22]</sup>。甜菜碱还有助于改善热应激条件下育肥猪的饲料利用率并降低猪的直肠温度<sup>[31]</sup>。

### 4 甜菜碱对繁殖性能的作用

将 48 头母猪随机分配到对照组和甜菜碱组(添加水平 1.92 g/kg),甜菜碱的添加从预产期前 5 d 开始,直到泌乳期结束,对繁殖指标进行连续 2 个胎次的记录;研究发现,在第 1 胎时,甜菜碱组的窝断奶重显著高于对照组,母猪断奶发情间隔显著低于对照组;在第 2 胎时,甜菜碱组的活仔数和断奶仔猪数显著高于对照组<sup>[17]</sup>。在巴马香猪上的研究发现,母猪饲料中添加 0.35% 的甜菜碱可以显著降低仔猪死亡率,并有增加断奶仔猪数量的趋势,还能显著提高母猪初乳中的乳蛋白和尿素氮含量<sup>[32]</sup>。还有研究发现,饲料中添加甜菜碱(0.3% ~ 0.4%)能增加母猪产仔数大于 15 的概率<sup>[12]</sup>。公猪饲料中添加甜菜碱(0.63%、1.26%)能提高精浆中的甜菜碱含量,并有增加公猪总精子数的趋势<sup>[33]</sup>。将 120 只 38 周龄的如皋黄鸡随机分配到基础饲料组和甜菜碱组(0.5%),进行 4 周的饲养试验,结果显示,甜菜碱组母鸡的产蛋率显著高于对照组。

### 5 甜菜碱的作用机制

#### 5.1 提高肠道发酵,增加营养物质利用率

研究表明,甜菜碱会影响营养物质的消化利用率。在猪及家禽中的研究发现,甜菜碱可以改善回肠或者总消化道对干物质或有机物的消化

率。将肉鸡饲料中甜菜碱添加水平从 0.05% 提高到 0.10% 可以改善粗蛋白质的消化率,并显著提高粗纤维的消化率<sup>[34]</sup>。仔猪上的研究发现,甜菜碱能提高氨基酸的回肠消化率,增加回肠和总消化道中的中性洗涤纤维和酸性洗涤纤维的消化率<sup>[35]</sup>。由于猪和家禽的肠道细胞并不会生成纤维降解酶,消化道纤维消化能力的提高表明甜菜碱可能会刺激肠道微生物对纤维的发酵。然而,关于甜菜碱调控肠道微生物的报道并不多,需要进一步研究。

## 5.2 发挥渗透调节作用

渗透调节作用是指通过调节水分进出维持细胞的结构及功能。甜菜碱作为渗透调节剂,在维持肠细胞形态及功能方面发挥重要作用。细胞内水分含量的改变会影响离子强度,进而影响细胞内酶及蛋白质结构。甜菜碱通过在遭受渗透压及离子压力细胞的细胞器中积累,替代无机离子,进而保护细胞内的酶及细胞膜免遭无机离子的破坏。甜菜碱还能增加细胞的体积及高渗透压下细胞内自由水的含量,从而维持细胞的正常增殖能力<sup>[36]</sup>。由于营养物质的吸收依赖完整的肠道上皮,甜菜碱的渗透调节作用也可能改善营养物质的消化<sup>[35,37]</sup>。与肠细胞相似,肠道微生物也暴露在各种渗透状况下,甜菜碱在许多革兰氏阴性菌及革兰氏阳性菌中发挥渗透调节作用,帮助微生物抵抗渗透胁迫。肠道微生物中的甜菜碱既可以来源于自身合成又可以来源于外部环境<sup>[36]</sup>。有研究认为,甜菜碱在猪肠道组织中的作用可能是减少离子泵的能量需要,以降低猪的维持需要,为肠道细胞增殖提供更多能量<sup>[38]</sup>。饲料中添加甜菜碱能增加仔猪十二指肠绒毛高度,使绒毛更统一,并能提高蛋白水解酶活性<sup>[39]</sup>。因此,甜菜碱的渗透调节作用可能通过影响肠细胞结构、消化酶活性和肠道微生物影响动物对营养物质的消化吸收。

## 5.3 影响机体激素水平与蛋白质、脂肪代谢

研究显示,饲料中添加 0.125% 的甜菜碱可以显著增加猪血液中生长激素 (GH)<sup>[40]</sup> 和胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 含量<sup>[2]</sup>。甜菜碱刺激肝细胞分泌 IGF-1 的作用可能与 p42/44 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 的激活相关<sup>[41]</sup>。甜菜碱对 GH 的刺激作用可能是由于甜菜碱在下丘脑沉积后刺激了生长激素释放激素的分泌<sup>[42]</sup>。此外,由于皮质醇能抑制 GH 分泌,甜菜碱降低血液皮质醇含量的作

用<sup>[43]</sup>也可能是其促进 GH 分泌的原因。GH 和 IGF-1 都在动物的蛋白质合成中起关键作用, GH 还能直接促进脂肪分解。因此,甜菜碱可能通过影响机体激素水平改变动物机体组成。

在鸡方面的研究证实,甜菜碱通过 IGF-1/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路增加肌细胞增强因子 2B、成肌分化因子 1 等生肌调节因子的基因表达,促进蛋白合成并最终增加胸肌产量<sup>[19]</sup>。体外研究表明,甜菜碱也能直接激活 IGF-1 受体,增加肌球蛋白重链蛋白的合成以及肌纤维的增殖和分化<sup>[44]</sup>。蛋白质精氨酸甲基转移酶 1 (PRMT1) 催化精氨酸的甲基化,这一过程可以增强骨骼肌细胞对胰岛素信号的感知作用<sup>[45]</sup>。在 PRMT1 催化的甲基化过程中,会发生胰岛素调控的络氨酸磷酸化及胰岛素受体的内化作用,并进一步正向调控蛋白激酶 B (Akt)-mTOR 通路介导的蛋白质合成。甜菜碱可以通过甜菜碱转运蛋白进入肝脏和骨骼肌组织以维持组织中甜菜碱的含量高于血浆中,维持细胞内水分,并使细胞体积增大<sup>[46]</sup>。细胞体积增大还会通过增加氨基酸摄取增加蛋白质合成<sup>[47]</sup>。肌纤维膜整合素偶联 G 蛋白可以感受细胞体积增大并通过激活 MAPK 调控蛋白质合成,抑制蛋白质降解<sup>[48]</sup>。

乙酰辅酶 A 羧化酶是脂肪酸合成的关键调节因子,是脂质合成的限速酶。育肥猪上的研究显示,饲料添加甜菜碱能显著降低皮下脂肪组织中乙酰辅酶 A 羧化酶、脂肪酸合成酶 (FAS)、苹果酸酶的活性<sup>[28]</sup>。肉鸡饲料中添加甜菜碱可以上调肉鸡肝脏中脂肪酸  $\beta$  氧化的限速酶肉碱脂酰转移酶 1 (CPT1) 的基因表达<sup>[49]</sup>。饲料添加甜菜碱还能增加青年母猪背最长肌中脂肪酸转运关键因子脂肪酸移位酶 (FAT/CD36) 及脂肪酸转运蛋白 1 (FATP1) 的基因表达,增加脂肪酸氧化关键因子腺苷酸活化蛋白激酶  $\alpha 2$  (AMPK $\alpha 2$ )、过氧化物酶体增殖剂激活受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ )、CPT1 的基因表达,并最终导致肌肉中游离脂肪酸含量升高<sup>[50]</sup>。CPT1 基因表达的上调可能与肌肉中肉碱含量的升高相关<sup>[18]</sup>,而肉碱含量的增加是由于甜菜碱可以为动物体内肉碱的合成提供甲基<sup>[51]</sup>。因此,甜菜碱可能通过抑制脂肪组织中脂肪酸合成、增加肌肉组织中蛋白质合成并增加肌肉组织对脂肪酸的摄取、增加肌肉和肝脏中的脂肪酸氧化改变动物胴体品质。

#### 5.4 通过调控表观遗传影响繁殖

母猪采食甜菜碱提高后代生长及存活的原因可能是增加了新生仔猪肝糖原<sup>[52]</sup>及总胆固醇含量<sup>[53]</sup>。对于新生动物而言,葡萄糖是主要能量来源,肝糖原的储备对于维持正常的组织器官功能极其重要。胆固醇是细胞膜的主要组成成分并且是类固醇激素及胆汁酸的前体,对于胚胎发育也有决定性作用<sup>[54]</sup>,低血浆胆固醇含量往往伴随着低出生重<sup>[55]</sup>。因此,母体甜菜碱可能通过调控糖异生及胆固醇代谢影响后代的生长发育及健康。

母体甜菜碱影响后代糖异生及胆固醇代谢的作用可能主要通过影响DNA甲基化、调控表观遗传实现。DNA及蛋白质的甲基化是表观遗传的重要调节机制,甲基供体通过控制甲基化反应的程度参与表观遗传的调控。母猪饲料添加甜菜碱能显著提高新生仔猪肝脏中*BHMT*及腺苷高半胱氨酸酶1(*AHCYL1*)的基因和蛋白表达水平<sup>[56]</sup>,这表明新生仔猪肝脏的蛋氨酸代谢加强。母猪采食甜菜碱还能显著增加新生后代肝脏糖异生相关酶丙酮酸羧化酶(*PC*)、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(*PEPCK*)1、*PEPCK2*及果糖-1,6-二磷酸酶1(*FBP1*)的蛋白表达水平<sup>[57]</sup>。甲基化水平的检测显示,甜菜碱组母猪后代*PEPCK1*的启动子甲基化水平显著增加,而*PEPCK2*和*FBP1*的启动子甲基化水平显著降低。甲基供体的供应能够增加蛋氨酸代谢从而导致机体全身高甲基化<sup>[57]</sup>,但对于特定基因而言,甲基供体的供应并不能引起所有功能基因的启动子高甲基化。这表明,甲基供体对基因甲基化的影响是一个复杂的多单元的调控机制。值得注意的是,*PC*和*PEPCK1*的基因和蛋白表达却不一致。这表明可能有转录后调控参与,微小RNA(*microRNA*, *miRNA*)主要通过降解*mRNA*或者抑制蛋白的翻译从而参与基因的转录后调控<sup>[58]</sup>。*miRNA*测定显示靶向*PEPCK1*基因的7个*miRNA*中有6个显著下降,靶向*PC*基因的7个*miRNA*中有2个显著下降,这与他们的蛋白表达水平升高一致。通过测定胆固醇代谢关键基因及蛋白发现母猪妊娠期饲料添加甜菜碱显著降低新生仔猪肝脏3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶(*HMGCR*)和胆固醇调节原件结合蛋白(*SREBP*)2的*mRNA*表达水平,但是却显著增加仔猪肝脏*HMGCR*的蛋白表达水平<sup>[53]</sup>。*HMGCR*是胆固醇合成的限速酶,决定合成的速

率<sup>[59]</sup>。母猪妊娠期添加甜菜碱显著升高新生仔猪肝脏中*HMGCR*的基因启动子的甲基化程度以及组蛋白抑制标志物H3K27三甲基化(H3K27me3)的结合量<sup>[53]</sup>,这与*HMGCR*的*mRNA*表达水平显著下降相一致。通过对*miRNA*测定发现,甜菜碱组母猪所产仔猪肝脏靶向于*HMGCR*的*miRNA*-497显著下降<sup>[53]</sup>,这与*HMGCR*的蛋白表达水平显著升高相一致。因此,母体甜菜碱可能通过表观遗传途径调控胎儿肝脏中葡萄糖及胆固醇的代谢,从而影响后代的生长发育。

蛋鸡上研究所证实的甜菜碱增加母鸡产蛋率的作用可能与卵黄生成素基因表达的上调相关<sup>[60]</sup>,进一步通过测序分析发现,甜菜碱可以调控母鸡肝脏中糖皮质激素受体(*glucocorticoid receptor*, *GR*)的甲基化状况,甜菜碱可以显著地诱导*GR*翻译起始密码子上游特定片段中大部分CpG位点的低甲基化。因此,甜菜碱通过诱导*GR*启动子区域的低甲基化刺激*GR*的表达,*GR*表达的增强以及*GR*与雌激素受体的互作进一步导致卵黄生成素基因表达的上调,最终导致产蛋率的增加<sup>[60]</sup>。甜菜碱提高母鸡产蛋率的作用也可能与肝脏中脂肪酸和甘油三酯合成的增加相关,因为脂肪酸与甘油三酯是卵黄生成所必须的<sup>[61]</sup>。甜菜碱可能通过降低母鸡肝脏中*SREBP1*、*FAS*等脂肪合成相关基因启动子区域的甲基化水平,以及增加*GR*与*SREBP1*等生脂相关基因启动子区域*GR*反应元件的结合,从而增强这些基因在肝脏中的表达,并最终导致肝脏中脂肪酸及甘油三酯含量的升高<sup>[61]</sup>。胚胎中添加甜菜碱还可能会导致后代下丘脑中*SREBP2*、*HMGCR*等胆固醇代谢基因及神经肽Y等神经营养因子基因启动子区域的高甲基化,从而降低下丘脑中这些基因的表达并最终导致甜菜碱组后代体重的下降以及血液中胆固醇含量的下降<sup>[62]</sup>。甜菜碱还能通过影响母鸡肾上腺中皮质酮代谢相关基因的甲基化水平增加蛋黄中皮质酮的沉积,而皮质酮是与应激相关的激素,因此甜菜碱也可能给母鸡的繁殖带来不利的影响<sup>[21]</sup>。综上,甜菜碱对于繁殖的影响既有正面的作用,也可能有负面的作用,还需要更多的研究来证实甜菜碱通过表观遗传调控繁殖的作用机制。

#### 5.5 影响繁殖的其他可能机制

除了表观遗传途径,甜菜碱还可能通过影响IGF-1和GH分泌直接影响繁殖。因为GH可以促

进妊娠期营养物质向胎盘转运,而 IGF-1 能促进颗粒细胞增殖、抑制卵泡凋亡。过高的 Hcy 含量不利于胚胎的发育,而甜菜碱则可能通过降低 Hcy 含量改善胚胎存活及发育。此外,甜菜碱还有维持乳腺细胞活性<sup>[63]</sup>及促进泌乳<sup>[64]</sup>的作用。因此,甜菜碱也可能通过影响母体泌乳保证后代存活及生长。胆碱对胎儿期及新生儿期的神经系统发育具有关键作用<sup>[65]</sup>。在妊娠期,大多数胆碱被用于细胞膜上磷脂的合成以及脊髓、大脑的发育,因此胚胎以及胎儿的发育是在高胆碱环境下进行的。由于胆碱氧化生成甜菜碱的过程是不可逆的,额外补充甜菜碱可能会节约更多胆碱用于磷脂及神经递质的合成<sup>[66]</sup>。因此,甜菜碱对动物繁殖的影响可能通过多种途径发挥作用。

## 6 小 结

甜菜碱调控动物生理的基础是它的渗透调节作用及甲基供体作用,甜菜碱的渗透调节作用对于维持肠细胞的结构及功能以及肠道微生态环境有重要意义,从而为其保护肠道健康提供基础并影响营养物质的消化及动物的生长,且有助于预防热应激对动物生产造成的危害。甜菜碱还发挥甲基供体作用通过表观遗传调控胚胎发育以及后代的葡萄糖、胆固醇代谢。此外,甜菜碱还能通过影响激素分泌、蛋白质合成、脂肪合成及转运影响动物体组成。

综上所述,甜菜碱在动物生产与繁殖中发挥重要作用。目前关于甜菜碱在不同动物中替代蛋氨酸及胆碱等甲基供体的适宜比例还不清楚,甜菜碱调控肠道微生物的作用及机制也未研究清楚,这些问题有待进一步研究。越来越多的研究也揭示了甜菜碱调控猪及家禽表观遗传的作用,然而甜菜碱通过调控表观遗传影响糖脂代谢等生命过程的作用还存在一些不一致的报道,需要进一步研究。

## 参考文献:

- [ 1 ] GAO X,ZHANG H J,GUO X F,et al.Effect of betaine on reducing body fat-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J].Nutrients,2019,11(10):2480.
- [ 2 ] LOTHONG M,TACHAMPA K,ASSAVACHEEP P,et al. Effects of dietary betaine supplementation on back fat thickness and serum IGF-1 in late finishing pigs[J].The Thai Veterinary Medicine,2016,46(3):427-434.
- [ 3 ] SAEED M,BABAZADEH D,NAVEED M,et al.Reconsidering betaine as a natural anti-heat stress agent in poultry industry: a review [J]. Tropical Animal Health and Production,2017,49(7):1329-1338.
- [ 4 ] CHEN R,WEN C,GU Y F,et al.Dietary betaine supplementation improves meat quality of transported broilers through altering muscle anaerobic glycolysis and antioxidant capacity[J].Journal of the Science of Food and Agriculture,2020,100(6):2656-2663.
- [ 5 ] KIDD M T,FERKET P R,GARLICH J D.Nutritional and osmoregulatory functions of betaine[J].World's Poultry Science Journal,1997,53(2):125-139.
- [ 6 ] LEVER M,SLOW S.The clinical significance of betaine, an osmolyte with a key role in methyl group metabolism [J]. Clinical Biochemistry, 2010, 43 (9): 732-744.
- [ 7 ] CRAIG S A. Betaine in human nutrition [J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2004, 80 (3): 539-549.
- [ 8 ] SCHWAHN B C,HAFNER D,HOHLFELD T,et al. Pharmacokinetics of oral betaine in healthy subjects and patients with homocystinuria[J].British Journal of Clinical Pharmacology,2003,55(1):6-13.
- [ 9 ] CHOLEWA J M,GUIMARAES-FERREIRA L,ZANCHI N E.Effects of betaine on performance and body composition:a review of recent findings and potential mechanisms[J].Amino Acids,2014,46(8):1785-1793.
- [ 10 ] YU D Y,XU Z R,LI W F.Effects of betaine on growth performance and carcass characteristics in growing pigs[J].Asian-Australasian Journal of Animal Sciences,2004,17(12):1700-1704.
- [ 11 ] SHAKERI M,COTTRELL J J,WILKINSON S,et al. Betaine and antioxidants improve growth performance, breast muscle development and ameliorate thermoregulatory responses to cyclic heat exposure in broiler chickens[J].Animals,2018,8(10):162.
- [ 12 ] 王海超.甜菜碱对仔猪生长和肠道功能的影响及机制研究[D].博士学位论文.杭州:浙江大学,2019.
- [ 13 ] WANG H C,LI S S,XU S Y,et al.Betaine improves growth performance by increasing digestive enzymes activities, and enhancing intestinal structure of weaned piglets [J]. Animal Feed Science and Technology, 2020:114545.

- [14] DUNSHEA F R, CADOGAN D J, PARTRIDGE G G. Dietary betaine and ractopamine combine to increase lean tissue deposition in finisher pigs, particularly gilts [J]. *Animal Production Science*, 2009, 49(1): 65–70.
- [15] VAN WETTERE W H, HERDE P, HUGHES P E. Supplementing sow gestation diets with betaine during summer increases litter size of sows with greater numbers of parities [J]. *Animal Reproduction Science*, 2012, 132(1/2): 44–49.
- [16] MISHRA A, VERMA A K, DAS A, et al. Effect of dietary betaine supplementation on production and reproductive performance, milk composition and serum antioxidant profile in gestating sows [J]. *The Indian Journal of Animal Sciences*, 2019, 89(3): 246–250.
- [17] RAMIS G, EVANGELISTA J N B, QUEREDA J J, et al. Use of betaine in gilts and sows during lactation; effects on milk quality, reproductive parameters, and piglet performance [J]. *Journal of Swine Health and Production*, 2011, 19(4): 226–232.
- [18] ZHAN X A, LI J X, XU Z R, et al. Effects of methionine and betaine supplementation on growth performance, carcass composition and metabolism of lipids in male broilers [J]. *British Poultry Science*, 2006, 47(5): 576–580.
- [19] CHEN R, ZHUANG S, CHEN Y P, et al. Betaine improves the growth performance and muscle growth of partridge shank broiler chickens via altering myogenic gene expression and insulin-like growth factor-1 signaling pathway [J]. *Poultry Science*, 2018, 97(12): 4297–4305.
- [20] LIU W C, YUAN Y L, SUN C Y, et al. Effects of dietary betaine on growth performance, digestive function, carcass traits, and meat quality in indigenous yellow-feathered broilers under long-term heat stress [J]. *Animals*, 2019, 9(8): 506.
- [21] ABOBAKER H, HU Y, HOU Z, et al. Dietary betaine supplementation increases adrenal expression of steroidogenic acute regulatory protein and yolk deposition of corticosterone in laying hens [J]. *Poultry Science*, 2017, 96(12): 4389–4398.
- [22] ATTIA Y A, ABD EL-HAMID A E H E, ABEDALLA A A, et al. Laying performance, digestibility and plasma hormones in laying hens exposed to chronic heat stress as affected by betaine, vitamin C, and/or vitamin E supplementation [J]. *SpringerPlus*, 2016, 5: 1619.
- [23] PARK J H, KANG C W, RYU K S. Effects of feeding betaine on performance and blood hormone in laying hens [J]. *Korean Journal of Poultry Science*, 2006, 33(4): 323–328.
- [24] GUDEV D, POPOVA-RALCHEVA S, YANCHEV I, et al. Effect of betaine on egg performance and some blood constituents in laying hens reared indoor under natural summer temperatures and varying levels of air ammonia [J]. *Bulgarian Journal of Agricultural Science*, 2011, 17(6): 859–866.
- [25] PARK B S, PARK S O. Effects of feeding time with betaine diet on growth performance, blood markers, and short chain fatty acids in meat ducks exposed to heat stress [J]. *Livestock Science*, 2017, 199: 31–36.
- [26] PARK S O, KIM W K. Effects of betaine on biological functions in meat-type ducks exposed to heat stress [J]. *Poultry Science*, 2017, 96(5): 1212–1218.
- [27] CHEN R, WEN C, CHENG Y F, et al. Effects of dietary supplementation with betaine on muscle growth, muscle amino acid contents and meat quality in cherry valley ducks [J]. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 2019, 103(4): 1050–1059.
- [28] HUANG Q C, XU Z R, HAN X Y, et al. Effect of dietary betaine supplementation on lipogenic enzyme activities and fatty acid synthase mRNA expression in finishing pigs [J]. *Animal Feed Science and Technology*, 2008, 140(3/4): 365–375.
- [29] MATTHEWS J O, SOUTHERN L L, HIGBIE A D, et al. Effects of betaine on growth, carcass characteristics, pork quality, and plasma metabolites of finishing pigs [J]. *Journal of Animal Science*, 2001, 79(3): 722–728.
- [30] WEN C, CHEN Y P, LENG Z X, et al. Dietary betaine improves meat quality and oxidative status of broilers under heat stress [J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2019, 99(2): 620–623.
- [31] MENDOZA S M, BOYD R D, FERKET P R, et al. Effects of dietary supplementation of the osmolyte betaine on growing pig performance and serological and hematological indices during thermoneutral and heat-stressed conditions [J]. *Journal of Animal Science*, 2017, 95(11): 5040–5053.
- [32] 高乾坤, 马翠, 孔祥峰, 等. 饲料添加甜菜碱对巴马香猪繁殖性能、初乳成分及血浆代谢物和繁殖激素含量的影响 [J]. *动物营养学报*, 2020, 32(2): 646–653.
- [33] CABEZON F A, STEWART K R, SCHINCKEL A P, et al. Effect of natural betaine on estimates of semen quality in mature ai boars during summer heat stress

- [J]. *Animal Reproduction Science*, 2016, 170: 25–37.
- [34] EL-HUSSEINY O, ABO-EL-ELLA M A, ABD-EL-SAMEE M O, et al. Response of broilers performance to dietary betaine and folic acid at different methionine levels [J]. *International Journal of Poultry Science*, 2007, 6(7): 515–523.
- [35] EKLUND M, MOSENTHIN R, PIEPHO H. Effects of betaine and condensed molasses solubles on ileal and total tract nutrient digestibilities in piglets [J]. *Acta Agriculturae Scandinavica, Section A: Animal Science*, 2006, 56(2): 83–90.
- [36] CSONKA L N. Physiological and genetic responses of bacteria to osmotic stress [J]. *Microbiological Reviews*, 1989, 53(1): 121–147.
- [37] EKLUND M, MOSENTHIN P R, TAJAJ M, et al. Effects of betaine and condensed molasses solubles on nitrogen balance and nutrient digestibility in piglets fed diets deficient in methionine and low in compatible osmolytes [J]. *Archives of Animal Nutrition*, 2006, 60(4): 289–300.
- [38] SILJANDER-RASI H, PEURANEN S, TIIHONEN K, et al. Effect of equi-molar dietary betaine and choline addition on performance, carcass quality and physiological parameters of pigs [J]. *Animal Science*, 2003, 76(1): 55–62.
- [39] 许梓荣, 余东游. 甜菜碱对断奶仔猪消化机能的影响 [J]. *中国兽医学报*, 2000, 20(2): 201–204.
- [40] HUANG Q C, XU Z R, HAN X Y, et al. Effect of betaine on growth hormone pulsatile secretion and serum metabolites in finishing pigs [J]. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 2007, 91(3/4): 85–90.
- [41] LEE M S, KIM M S, PARK S Y, et al. Effects of betaine on ethanol-stimulated secretion of IGF-I and IGFBP-1 in rat primary hepatocytes; involvement of p42/44 mapk activation [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2006, 12(11): 1718–1722.
- [42] 颜新春. 甜菜碱对肥育猪下丘脑生长激素释放因子的影响及机理研究 [D]. 硕士学位论文. 杭州: 浙江大学, 2001.
- [43] APICELLA J M, LEE E C, BAILEY B L, et al. Betaine supplementation enhances anabolic endocrine and akt signaling in response to acute bouts of exercise [J]. *European Journal of Applied Physiology*, 2013, 113(3): 793–802.
- [44] SENESI P, LUZI L, MONTESANO A, et al. Betaine supplement enhances skeletal muscle differentiation in murine myoblasts via IGF-1 signaling activation [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2013, 11: 174.
- [45] IWASAKI H. Involvement of PRMT1 in HNRNPQ activation and internalization of insulin receptor [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008, 372(2): 314–319.
- [46] SLOW S, LEVER M, CHAMBERS S T, et al. Plasma dependent and independent accumulation of betaine in male and female rat tissues [J]. *Physiological Research*, 2009, 58(3): 403–410.
- [47] LOW S Y, RENNIE M J, TAYLOR P M. Signaling elements involved in amino acid transport responses to altered muscle cell volume [J]. *The FASEB Journal*, 1997, 11(13): 1111–1117.
- [48] HÄUSSINGER D. The role of cellular hydration in the regulation of cell function [J]. *Biochemical Journal*, 1996, 313(3): 697–710.
- [49] LENG Z X, FU Q, YANG X, et al. Increased fatty acid  $\beta$ -oxidation as a possible mechanism for fat-reducing effect of betaine in broilers [J]. *Animal Science Journal*, 2016, 87(8): 1005–1010.
- [50] LI S S, WANG H C, WANG X X, et al. Betaine affects muscle lipid metabolism via regulating the fatty acid uptake and oxidation in finishing pig [J]. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 2017, 8: 72.
- [51] BORUM P R, BROQUIST H P. Purification of S-adenosylmethionine: epsilon-N-L-lysine methyltransferase. The first enzyme in carnitine biosynthesis [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1977, 252(16): 5651–5655.
- [52] CAI D M, JIA Y M, SONG H G, et al. Betaine supplementation in maternal diet modulates the epigenetic regulation of hepatic gluconeogenic genes in neonatal piglets [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105504.
- [53] CAI D M, JIA Y M, LU J Y, et al. Maternal dietary betaine supplementation modifies hepatic expression of cholesterol metabolic genes via epigenetic mechanisms in newborn piglets [J]. *British Journal of Nutrition*, 2014, 112(9): 1459–1468.
- [54] WOOLLETT L A. Maternal cholesterol in fetal development; transport of cholesterol from the maternal to the fetal circulation [J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2005, 82(6): 1155–1161.
- [55] EDISON R J, BERG K, REMALEY A, et al. Adverse birth outcome among mothers with low serum cholesterol [J]. *Pediatrics*, 2008, 63(4): 723–733.
- [56] CAI D M, JIA Y M, SONG H G, et al. Betaine supple-



- mentation in maternal diet modulates the epigenetic regulation of hepatic gluconeogenic genes in neonatal piglets [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8) : e105504.
- [ 57 ] MEDICI V, SHIBATA N M, KHARBANDA K K, et al. Wilson's disease: changes in methionine metabolism and inflammation affect global DNA methylation in early liver disease [J]. *Hepatology*, 2013, 57(2) : 555-565.
- [ 58 ] KAWASAKI H, TAIRA K. MicroRNA-196 inhibits hoxb8 expression in myeloid differentiation of hl60 cells [J]. *Nucleic Acids Symposium Series*, 2004, 48(48) : 211-212.
- [ 59 ] HOWE V, SHARPE L J, PRABHU A V, et al. New insights into cellular cholesterol acquisition: promoter analysis of human HMGCR and SQLE, two key control enzymes in cholesterol synthesis [J]. *Biochimica et Biophysica Acta: Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2017, 1862(7) : 647-657.
- [ 60 ] OMER N A, HU Y, HU Y, et al. Dietary betaine activates hepatic *VTG II* expression in laying hens associated with hypomethylation of *gr* gene promoter and enhanced *GR* expression [J]. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 2018, 9: 2.
- [ 61 ] OMER N A, HU Y, IDRIS A A, et al. Dietary betaine improves egg-laying rate in hens through hypomethylation and glucocorticoid receptor-mediated activation of hepatic lipogenesis-related genes [J]. *Poultry Science*, 2020, 99(6) : 3121-3132.
- [ 62 ] IDRIS A A, HU Y, SUN Q W, et al. Fetal betaine exposure modulates hypothalamic expression of cholesterol metabolic genes in offspring cockerels with modification of promoter DNA methylation [J]. *Poultry Science*, 2020, 99(5) : 2533-2542.
- [ 63 ] XIAO Y, RUNGRUANG S, HALL L W, et al. Effects of niacin and betaine on bovine mammary and uterine cells exposed to thermal shock *in vitro* [J]. *Journal of Dairy Science*, 2017, 100(5) : 4025-4037.
- [ 64 ] DUNSHEA F R, OLUBOYEDE K, DIGIACOMO K, et al. Betaine improves milk yield in grazing dairy cows supplemented with concentrates at high temperatures [J]. *Animals*, 2019, 9(2) : 57.
- [ 65 ] ZEISEL S H. Choline: an essential nutrient for humans [J]. *Nutrition*, 2000, 16(7/8) : 669-671.
- [ 66 ] DILGER R N, GARROW T A, BAKER D H. Betaine can partially spare choline in chicks but only when added to diets containing a minimal level of choline [J]. *The Journal of Nutrition*, 2007, 137(10) : 2224-2228.

## Effects of Betaine on Pig and Poultry Growth and Reproduction and Its Mechanisms

LIN Sen<sup>1</sup> WANG Zhenjiang<sup>1,2</sup> DAI Fanwei<sup>1,2</sup> TANG Cuiming<sup>1,2\*</sup>

(1. *Sericulture and Agri-Food Research Institute, Guangdong Academy of Agricultural Sciences, Guangzhou 510610, China;*

2. *Key Laboratory of Urban Agriculture in South China, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Guangzhou 510610, China)*

**Abstract:** Betaine is trimethyl derivative of glycine. As feed additive, betaine plays important roles in promoting animal growth, improving carcass quality, relieving heat stress and modulating reproductive performance. Through participating in methionine metabolism, betaine provides methyl to most methylation reactions of the organisms. In recent years, more and more researches have revealed the role of betaine in impacting animal production through epigenetic regulation. This paper summarizes the effects of betaine on pig and poultry growth and reproduction and its mechanism aiming at providing new thought for the rational application of betaine in animal production. [*Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2020, 32(12) : 5500-5508]

**Key words:** betaine; carcass quality; reproduction; relieving stress; osmoregulatory; methyl donor