

联合国粮农组织倡议促进全球“减抗”大行动——

## 养殖“减抗”:如何减? 怎么替?

□杨惠

近几年,“无抗”鸡蛋、“无抗”猪肉等主打“无抗”的畜禽产品在各大商超中愈发显眼,也颇受注重健康的人群追捧。

不久前在重庆市荣昌区召开的抗微生物药物减量化路径和畜牧业可持续发展国际研讨会上,联合国粮农组织提出了RENOFARM倡议,希望通过10年的时间,以良好卫生服务、良好生产实践、良好替代方案、良好激励机制、良好联动合作的“五好原则”,推动100个国家实施抗微生物药物耐药性行动计划,80%参与者参与农业系统抗微生物药物耐药性监测,并培训50%的动物卫生专业人员,从而进一步促进全球“减抗”大行动,保障全人类健康安全。

“无抗”“减抗”是什么意思?好处在哪里?对于生产者来说,如何做到?又有哪些困难?

### “减抗”已成国际共识

所谓“减抗”,就是在畜禽生长过程中减少抗微生物药物的使用,而“无抗”则是指畜禽产品中没有抗微生物药物残留。

为什么要“减抗”? 目的是保障人

类健康安全。国家卫健委抗菌药物临床应用与耐药评价专家委员会委员、武汉大学医院管理研究所常务副所长林丽开教授解释,在生物圈中,人类、动物和环境三者中的微生物环境是一体循环的,过去为了治疗畜禽疾病,人们大量使用了抗菌药物,不但在畜禽体内,而且在水、土壤等环境中也形成了抗菌药物残留,从而加快环境中耐药菌的产生和传播,进而通过生态循环增加人感染耐药菌的概率。

当前,微生物耐药问题日益突出,已经成为全球公共健康领域面临的一项重大挑战。据不完全统计,仅2019年因细菌抗生素耐药就造成超过120万人死亡,并有超过500万人因此间接死亡。

由此,抗微生物耐药性问题引起了我国及国际社会的高度重视,世界各国纷纷采取了积极措施加以应对。

在欧洲和中亚部分国家,采取改变畜禽养殖方式、提升饲养管理水平等手段来提升动物健康水平,从而减少抗微生物药物使用。泰国、非盟成员国等国家则采取使用抗微生物药物替代品等方法来达到“减抗”目标。而英国则在多年的“减抗”行动中,逐渐形成了多部门共同合作减少食品动物中抗微生物药物使用的模式,“减抗”已在英国社会

大众中达成了共识。

而在我国,2018年,农业农村部启动了兽用抗菌药使用减量化行动试点,又在2022年由国家卫健委、农业农村部等13部门联合印发了《遏制微生物耐药国家行动计划(2022—2025)》,采取遏制耐药综合治理策略和综合有效的管理,推动抗微生物药物的减少和谨慎使用,保障养殖业生产安全、食品安全、公共卫生安全和生态安全。

经过连续不断的努力,我国兽用抗菌药使用总量折合纯量由2017年的4.19万吨减少为2022年的3.12万吨,降幅达到25.3%。

### 防病优于减药

耐药问题是一个涉及农业、环境、卫生等跨领域的问题,在养殖中,常常因为预防用药、诊疗不准确等原因导致抗微生物药物滥用。因此,对于养殖人员来说,使用准确有效的方式防止动物生病可以更有效地减少抗微生物药物使用。

如何防病?可以从外部和内部两个方面考虑。

从外部来看,就是要做好畜禽生长环境的控制,让其在干净卫生的环境中生长。近年来,随着非洲猪瘟、禽流感

等疫病的侵袭,养殖场(户)已经形成生物安全防控的意识,养殖场内外人员、物资的进出需要消毒杀菌,畜禽的饲料、饮水、圈舍空气等需净化消毒,甚至连飞鸟等外来生物都有自动驱鸟器进行防范。通过“全进全出、小群饲养”等方式,加强外部环境生物安全防控,能够有效减少病原的引入,降低疾病传入的风险,从而提高畜禽的健康水平。

从内部看,要提高畜禽本身的健康水平,提升其对疫病的抵抗力。科学的饲料配比,不仅能让畜禽提供最好的营养元素,让其达到最好的生长效率,更能使其获得健康的机体状态,这为其抵抗疾病侵扰提供了有效的助力。此外,科学的免疫程序更是让畜禽获得了对抗疾病的有力武器。在养殖中,有计划、有针对性地对畜禽疾病进行抗体注射和疫苗预防,可减少共生性病原传播,减少细菌感染,也避免了抗微生物药物的使用。同时,进行动物群体免疫也能为养殖户减去不少烦扰。

对于“减抗”工作来说,预防疾病比减少用药更重要,但若畜禽已经生病,是否能真的不用药治疗呢?

答案是否定的。“若动物真的生病了,必需的治疗是必要的,我们不提倡

养殖过程完全‘无抗’,但畜禽产品需要是‘无抗’的。”中国工程院院士、中国农业大学动物医学院院长沈建忠认为,目前治疗动物的细菌性感染最直接有效的方法依然是使用抗菌药。只要科学使用兽用抗菌药,检测残留量符合国家标准,对人体的健康就是无害的。“减抗”行动是要解决抗菌药滥用、乱用问题,所以,我们提倡养殖“减抗”而不是养殖“无抗”。

要想在治疗过程中实现“减抗”,就必须做到精准诊疗、精确用药,因而,加强兽医队伍建设、提高动物疾病的诊疗水平也是“减抗”工作必不可少的一部分。

### “替抗”产品成热点

内外生物安全防控、精准用药已经能实现大部分“减抗”目标,但若想进一步“减抗”,甚至实现“无抗”,国内外的专家学者和养殖从业者不约而同将目光聚焦在抗微生物药物替代品上。

近年来,“替抗”产品研发已取得不俗成果,并得到了有效推广使用。

作为传承千年的民族瑰宝,我国的中兽药在“替抗”产品研发过程中发挥了重要作用。我国首个二类中兽药

及药物饲料添加剂——博落回提取物,因其“抗炎、整肠、促生长”作用,目前已作为“替抗”产品在国内外70多个国家和地区使用。研究发现,黄芪等可以提高畜禽抵抗力,使用麻杏石甘口服液等中药制剂能治疗鸡群呼吸道疾病,越来越多的中兽药“替抗”产品在实践中被推广应用。在泰国,也有养殖场(户)使用穿心莲等中草药来饲喂白羽肉鸡,从而达到“减抗”目的。

除了中兽药和植物提取物,还有多种类型“替抗”产品发挥着不同的作用。在饲料中添加有益微生物和酶制剂等“替抗”产品,可以改善畜禽肠道菌群,减少肠道疾病;很多抗菌肽本身抗微生物能力较弱,但其可以诱导动物机体的免疫作用,从而达到抗病效果;使用微生物发酵后的饲料饲喂生猪等畜禽,可以有效降低圈舍内氨气等有害气体浓度,改善动物健康状态。

目前,“替抗”产品和方案虽已成热潮,但针对新研发的“替抗”产品,相关部门却不能盲目地进行推广,需要先经过科学的标准进行检验测试其有效性,在合格后生产推广时也需在产品标签等位置进行明确标注,杜绝模糊混淆,同时有关部门要进行全程有效监管,确保产品的安全有效使用。

## 瘤胃上皮短链脂肪酸转运蛋白研究进展



■本报记者 杨丽霞 摄

□自玉杰 和风 段承远 李承环

李浩楠 李哲 黄长征 冷静

### 1、作用机制

被动扩散、碳酸氢盐通路、电导通路和硝酸根离子( $\text{NO}_3^-$ )通路是瘤胃上皮对SCFAs转运吸收的主要方式,前3个通路都以 $\text{NO}_3^-$ 通路为基础,但其具体机制尚未清楚。MCT是参与SCFA转运的主要蛋白,主要通过被动扩散方式转运SCFAs,即脂溶性SCFAs通过瘤胃壁间隙直接扩散进入血液(图1)。目前,14种MCT中仅有MCT1、MCT2和MCT4能转运SCFAs及其代谢物,MCT1主要分布在瘤胃上皮基底层,其分布位置有利于单羧酸及酮体向血液转运。MCT1和MCT4在瘤胃的表达量最高,但这2种MCTs在瘤胃各部位的表达量存在差异(瘤胃腹壁>瘤胃前庭>后背盲囊>瘤胃后壁)。此外,只有在伴侣蛋白CD147的协助下,MCT1和MCT4才能正常表达,MCT1和MCT4也能反过来调控CD147的正确表达。

### 2、影响因素

MCTs的表达水平受到饲粮和疾病因素的影响。饲粮精粗比、谷物比例和纤维水平都会对MCTs的表达产生影响,饲粮精料比例提高时,反刍动物瘤胃上皮中MCT1和MCT4表达量显著提高,而翁秀秀研究发现低精料饲粮显著上调奶牛瘤胃MCT1表达量,这可能是因为精料的组成成分及比例不同或者动物个体差异导致的。增加日粮中谷物饲料比例可以提高瘤胃MCT1表达量,提高饲粮中中性洗涤纤维(NDF)比例会增加MCT2表达量,但降低了MCT4表达量,原因可能是饲粮NDF比例提高导致瘤胃上皮细胞棘突层与基底层加厚,而MCT1、MCT2和MCT3主要分布在瘤胃上皮的棘突层与基底层,在加厚的棘突层与基底层SCFA代谢就需要更高表达量的MCT2协作,但MCT4表达下调可能存在其他调控机制。饲喂纤维类饲粮可促进单胃动物后肠微生物发酵并增加后肠MCT1表达量。疾病也会影MCTs的表达水平,当奶牛处于亚急性瘤胃中毒(Subacute Ruminal Acidosis, SARA)时,瘤胃上皮细胞中的

pH,当SCFAs进入血液到达瘤胃上皮时,SCFAs迅速解离出 $\text{H}^+$ 和 $\text{SCFA}^-$ ,胞内的 $\text{H}^+$ 浓度明显升高,激活NHE,调节胞内pH。未直接在细胞中解离出SCFA-的SCFAs经被动扩散转运进入细胞后解离出游离 $\text{H}^+$ ,调节细胞质pH并使其酸化,提高NHE表达量,提高 $\text{Na}^+$ 吸收速度, $\text{Na}^+$ 被转运进入胞内,瘤胃内腔的 $\text{H}^+$ 被转运输出,故细胞质酸化与NHE活性增强相关。NHE1和NHE3共同将 $\text{Na}^+$ 导入细胞并同时将 $\text{H}^+$ 直接运输到瘤胃;NHE2也将部分 $\text{Na}^+$ 导入细胞并将 $\text{H}^+$ 直接输出到细胞外。NHE3通常与DRA或PAT1功能偶联,介导中性 $\text{NaCl}$ 吸收。

### 2、影响因素

NHE的表达受到饲粮、疾病、pH和SCFAs的调控,其活性还受到激素和酶等影响。饲粮精粗比是影响NHE表达水平的主要因素。NHE1、NHE2和NHE3的表达量和活性随饲粮中精料水平的增加而增加。奶牛在采食后2~5小时,MCT1和MCT4的表达量显著提高,这与奶牛采食后短时间内瘤胃SCFAs产生增加有关。通过限饲处理后,瘤胃上皮NHE3表达量上调。SARA会影响NHE的表达水平,与SARA耐受牛相比,SARA易感牛瘤胃上皮细胞NHE的表达量显著提高,SARA组瘤胃上皮细胞NHE1和NHE3表达量均显著高于对照组。添加SCFAs能显著增加NHE的表达量和活性,灌注或饲粮中添加乙酸能促进的NHE1和NHE3的表达。研究表明,低水平pH能促进NHE1和NHE3的表达,在此基础上添加SCFAs有利于提高NHE1、NHE2和NHE3的表达。NHE1的生物活性不仅受到细胞内pH和细胞激素(凝血酶、血清、EGF、血管紧张素II和溶血磷脂酸)的影响,还通过激酶(如丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶)和磷酸酶的直接磷酸化和去磷酸化来调节。NHE3活性受到转录调节、蛋白质磷酸化、蛋白质-蛋白质互作和运输的调节。

### NHE

#### 1、作用机制

NHE是一种膜上转运 $\text{Na}^+$ 和 $\text{H}^+$ 的载体,其主要通过被动扩散方式转运SCFAs。NHE共有10种构型(NHE1~NHE10),能快速地将胞内 $\text{H}^+$ 与胞外 $\text{Na}^+$ 以1:1的比例直接进行跨膜交换,对游离 $\text{Na}^+$ 的转运速度和细胞质pH有一定的调节作用。其中NHE1、NHE2和NHE3是吸收转运SCFAs的主要蛋白,集中分布在牛和羊的瘤胃上皮细胞,其活性与SCFAs的吸收率有关。SCFAs的快速转运及吸收作用都能稳定瘤胃液

SCFAs在瘤胃中的主要存在形式,通过AE介导能使SCFA-直接与 $\text{HCO}_3^-$ 在瘤胃上皮进行交换,进入上皮细胞质基质内转运并进入血液,间接完成SCFAs的吸收过程。AE是位于瘤胃上皮细胞基顶膜中的一个SCFA-/H+交换转载体,共有4种亚型AE(AE1~AE4),能实现 $\text{HCO}_3^-$ 和 $\text{Cl}^-$ 的交换。AE2是AE家族中表达最广泛的一员,具有交换SCFA-与 $\text{HCO}_3^-$ 的功能,有AE2a、AE2b和AE2c3个变体,变体之间的差异仍在研究中。瘤胃SCFAs浓度能调控 $\text{HCO}_3^-$ 的分泌量,而碳酸氢盐途径转运吸收SCFAs的速度随着瘤胃SCFAs浓度的增加而增加,随着浆膜侧 $\text{HCO}_3^-$ 浓度的降低而降低。

### 2、影响因素

AE2的表达受到饲粮、pH和SCFAs浓度的影响。日粮能量水平和精粗比是影响AE表达的饲粮因素。随着饲粮能量水平的升高,瘤胃上皮细胞中AE2的表达量随之升高,而提高日粮精粗比会降低AE2表达量。瘤胃上皮细胞AE2的表达可能与pH和SCFAs有关。研究发现,AE2表达量随着pH的升高而升高。闫磊等在不同阶段分别给初产荷斯坦泌乳牛饲喂精粗比为4:6和7:3的全混合日粮,结果发现SCFAs浓度不会影响AE2的表达,而王忠豪等给荷斯坦奶公牛饲喂以全株玉米青贮为主,精粗比为40:60的全混合日粮,结果显示AE2与SCFAs浓度呈负相关,这可能是由于动物性差、饲粮组成不同导致,或者是瘤胃中SCFAs浓度对AE2的表达存在其他调控机制。

### DRA

电导通路是DRA对SCFAs吸收转运的主要途径,即瘤胃上皮基底层有Cl-介导为主的电通路吸收转运路径,且乙酸和丙酸也竞争性地被大量吸收转入血液。DRA是一种胃肠道特异性阴离子交换蛋白,主要作为Cl-/HCO3-交换器,即DRA能分泌 $\text{HCO}_3^-$ 和吸收Cl-,SCFA-可替换Cl-被转运。DRA和MCT1之间有一个协同机制,NaCl的吸收受到DRA与NHE2和NHE3功能性偶联的双重调控,碳酸酐酶亦能影响DRA和NHE

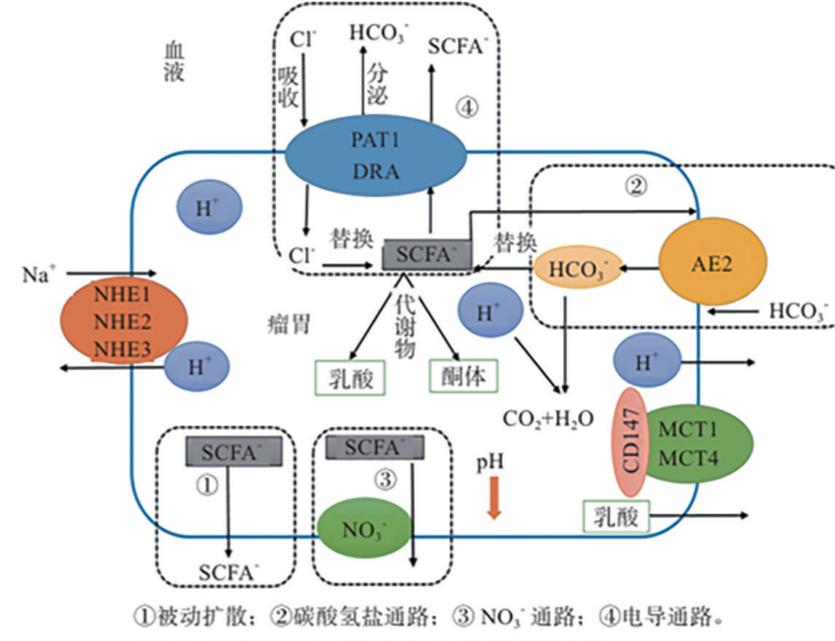


图1 SCFAs在瘤胃上皮的转运吸收

的偶联;DRA与囊性纤维化转运蛋白调节剂存在偶联机制以共同调节 $\text{Cl}^-$ 和 $\text{HCO}_3^-$ 分泌。DRA的表达与饲粮能量水平和精粗比相关。饲喂高能量日粮的奶牛瘤胃上皮DRA的表达量增加,提高日粮精粗比会促进DRA的表达。

### PAT

PAT1是溶质载体基因家族成员,是SCFA-HCO3-转运蛋白成员之一,对SCFAs的转运过程和DRA相同。PAT1具有很强的 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交换功能,故SCFA-代替 $\text{Cl}^-$ 的能力也较强,DRA和PAT1将碳酸氢盐从上皮细胞转出并转运进SCFAs中和酸。PAT1的表达受到饲粮(精粗比和能量水平)和SCFAs浓度的调控。提高日粮中精料比例会显著提高PAT1表达量,瘤胃上皮细胞中PAT1的表达量随饲粮能量水平的提高而提高。饲粮或培养液中添加SCFAs, PAT1表达量显著上调。另外,添加和不添加SCFAs时PAT1均有表达,说明PAT1表达与瘤胃内SCFAs浓度没有特定性关联。这与前面的研究结果相反,可能是由于SCFAs浓度未达到要求或者存在其他调控PAT1表达的机制。

### 小结与展望

SCFAs是反刍动物生长的主要营养和能量物质来源,瘤胃上皮对SCFAs的吸收代谢能力与反刍动物的能量代谢和健康生长密不可分。本文对SCFAs转运蛋白的作用及影响因素作了总结归纳,发现提高饲粮精料比例、谷物水平和SCFAs有利于提高SCFAs转运蛋白的表达水平。随着生物信息学技术在动物营养领域的不断应用和发展,研究瘤胃上皮SCFAs转运吸收相关蛋白在调节能量代谢、调控瘤胃pH和瘤胃微生物组成、调控反刍动物瘤胃发酵、减少胃肠疾病和改善肠道健康等方面的内容有可能成为新的关注热点。此外,探究并阐明不同SCFAs转运蛋白(MCT、AE、NHE、DRA和PAT)之间存在的协作或拮抗机制也将是未来反刍动物营养调控领域所要面临的巨大挑战。

(自玉杰单位:云南农业大学云南省动物营养与饲料重点实验室;和风单位:怒江州畜牧技术推广站;段承远单位:怒江州泸水市老窝镇农业农村服务中心;李承环 李浩楠 李哲 黄长征 冷静单位:云南农业大学动物科学技术学院)