

L-瓜氨酸合成代谢及在畜禽生产中的应用研究进展

孙明发¹, 孙晓晴¹, 杨燕², 胡希怡^{1*}, 吕慎金^{1*}

(1. 临沂大学农林科学学院, 山东临沂 276000; 2. 临沂市农业科学院, 山东临沂 276000)

摘要: L-瓜氨酸(L-Citrulline, L-Cit)是动物体内的非必需氨基酸,其可通过调节一氧化氮(Nitric Oxide, NO)的生成,进而发挥抗热应激、抗氧化与抗炎等功能,同时参与调控骨骼发育、肠道功能、肌肉生成与繁殖性能等生理过程。目前,L-Cit在畜禽生产中的研究已有广泛报道,但L-Cit的饲喂效果受到饲喂剂量、饲喂方式与饲养环境等多重因素的影响。本文综述了L-Cit在动物体内的合成代谢过程,并阐述了L-Cit在家禽、猪、反刍动物与其他动物生产上的应用研究,以期L-Cit在畜禽生产中的科学应用提供参考。

关键词: L-瓜氨酸; 一氧化氮; 热应激; 畜禽

中图分类号: S816

文献标识码: A

DOI 编号: 10.19556/j.0258-7033.20250311-03

据世界气象组织数据显示,2011—2020年的全球平均温度较1850—1900年升高1.1℃。政府间气候变化专门委员会(IPCC)明确指出,未来20年全球温升极可能突破1.5℃临界阈值^[1]。在全球气候变暖的背景下,热应激已成为威胁动物健康的重要环境因素。此外,家禽骨质疏松、仔猪肠道损伤以及反刍动物繁殖性能降低等也成为畜禽生产亟待解决的问题。瓜氨酸(Citrulline, Cit, C₆H₁₃N₃O₃)作为一种中性、非必需氨基酸,在西瓜中首次被分离出来,也存在于黄瓜、甜瓜与南瓜等瓜类作物中^[2]。Cit是一种具有不对称碳原子的α-氨基酸,存在2种对映异构体,其中L型是其天然构型^[3]。动物体内缺乏专门转运L-Cit的tRNA,因此L-Cit不能参与蛋白质合成^[4]。然而,蛋白质肽链中的精氨酸(Arginine, Arg)残基在蛋白质精氨酸脱亚胺酶(Peptidylarginine

收稿日期: 2025-03-11; 修回日期: 2025-04-28

资助项目: 国家自然科学基金(32372939、32502978); 山东省科技型中小企业创新能力提升工程(2024TSGC0897); 山东省高等学校青创团队计划(2024KJ1005); 临沂大学高层次人才(高水平博士)科研启动项目(Z6124062)

作者简介: 孙明发(1995-),男,山东临沂人,博士,讲师,主要从事动物营养生理、动物行为福利研究, E-mail: sunmingfa@lyu.edu.cn

*通信作者: 吕慎金(1975-),男,山东临沂人,博士,教授,主要从事动物行为福利研究, E-mail: lvshenjin@lyu.edu.cn; 胡希怡(1991-),女,山东潍坊人,博士,讲师,主要从事动物营养生理、动物行为福利研究, E-mail: huxiyi@lyu.edu.cn

Deiminase, PADs)催化下可转化为L-Cit残基,从而起到翻译后修饰的作用^[5]。已有研究表明,L-Cit参与调控畜禽肠道功能、钙磷代谢与骨骼肌发育等生理过程,具有抗热应激、抗炎与抗氧化等多种功能^[6-7]。然而,在畜禽生产上,L-Cit的饲喂效果受到饲养动物生长阶段、饲喂剂量、投喂方式与饲养环境等因素的影响。本文综述了L-Cit在家禽、猪、反刍动物与其他动物生产上的应用研究进展,旨在为L-Cit在畜禽生产中科学合理应用提供参考。

1 L-Cit的合成代谢过程

在哺乳动物肠道中,L-Arg经精氨酸酶(Arginase)催化代谢为鸟氨酸(Ornithine, Orn),谷氨酰胺(Glutamine, Gln)与脯氨酸(Proline, Pro)分别在吡咯啉-5-羧酸合成酶(Pyrroline-5-Carboxylate Synthase, P5CS)与脯氨酸氧化酶(Proline Oxidase, POX)催化作用下生成二氢吡咯-5-羧酸(Pyrroline-5-Carboxylate, P5C),P5C经鸟氨酸氨基转移酶(Ornithine Transcarbamylase, OAT)分解为Orn,并进一步由鸟氨酸氨甲酰基转移酶(Ornithine Transcarbamylase, OTC)催化为L-Cit(图1)^[8]。肠道在调节L-Cit与L-Arg平衡中起着重要作用,由于肠道P5C活性较高,因此小肠已被确定为体内L-Cit生成的主要部位^[9]。在成年动物体内,肠道产生的L-Cit有约75%被肾脏吸收,L-Cit

在精氨酸琥珀酸合成酶（Argininosuccinate Synthase, ASS）与精氨酸琥珀酸裂解酶（Argininosuccinate Lyase, ASL）的作用下生成 *L*-Arg，并经一氧化氮合酶（Nitric Oxide Synthase, NOS）催化生成 *L*-Cit 与一氧化氮（Nitric Oxide, NO）^[10]。在哺乳动物肝脏中，*L*-Arg 通过 OTC 催化生成 *L*-Cit，并通过 ASS 代谢产生尿素，从而构成经典的尿素循环过程（图 1）^[11]。然而，由于家禽缺乏哺乳动物中氮代谢关键途径——尿素循环，因此 *L*-Cit 的合成代谢机制可能呈现显著特异性。目前，关于家禽 *L*-Cit 合成代谢的研究仍较为缺乏，特别是在尿素循环缺失条件下其氮素利用的补偿机制亟待深入探析。

L-Arg 是畜禽体内的必需氨基酸，其不仅作为蛋白质合成的重要底物，也可在体内代谢生成 NO、多胺与肌酸等衍生物，从而促进畜禽营养物质吸收，提高生长性能^[12-13]。有研究表明，妊娠母羊静脉注射 155 μmol/kg 的 *L*-Arg-HCl 后，母体血浆 Arg 浓度于注射后 5 min 达到峰值，随后快速下降；胎羊血浆 Arg 浓度则在注射后 15~30 min 升高，60 min 后恢复至基线水平；注射相同剂量的 *L*-Cit 可在 5~60 min 内维持母羊和胎羊血浆中的高 Arg 浓度^[14]。该结果表明，静脉注射 *L*-Cit 比 *L*-Arg 能更有效地维持母体及胎羊循环系统中的高 Arg 浓度。NO 是动物体内重要的信号分子，热应激环境下 NO 作为血管内皮扩张剂，通过加速血液流动并增强机体散热，从而缓解热应激反应^[15]。同时，NO 在调控骨骼肌蛋白质合成代谢、肌肉生成、细胞免疫与肠道健康等方面均起到重要作用^[16-17]。作为体内 *L*-Arg 与 NO 合成的内源性前体物质，*L*-Cit 可通过生成 *L*-Arg 与 NO，发挥各项生理调控机能，维护动物健康。

2 *L*-Cit 在畜禽生产中的应用

2.1 *L*-Cit 在家禽生产中的应用 热应激会降低家禽采食量与营养物质消化率，进而对生长性能、蛋品质、骨骼肌发育与能量代谢等方面产生不利影响^[18]。研究发现，Julia 蛋鸡暴露于 35℃ 环境下 48 h，其直肠温度显著升高，血清 *L*-Cit 含量有所减少，采食量与平均体重也显著降低^[19]。因此，血清 *L*-Cit 含量可反映动物所遭受的热应激程度。脑室注射技术是探究家禽中枢神经系统调控机制的有效实验手段。研究发现，脑室注射 1 μmol/10 μL 的 *L*-Cit 未影响 Julia 蛋鸡的直肠温度，口

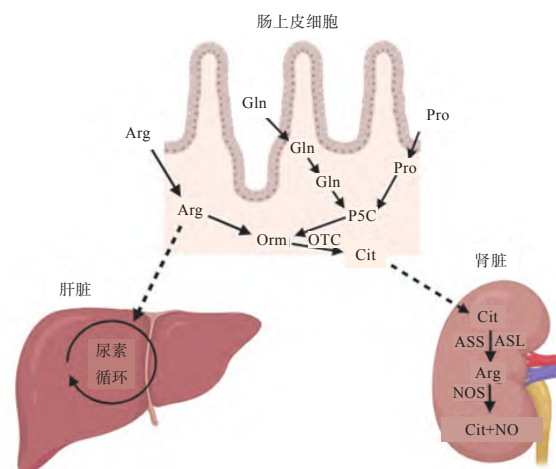


图 1 Cit 在哺乳动物体内合成代谢示意图

服 3.75、7.5、15 μmol/10 μL 的 *L*-Cit 显著降低了直肠温度，且 15 μmol/10 μL 效果最为显著^[20]。Chowdhury 等^[21]发现，在 30℃ 饲养环境下口服 15 μmol/10 μL 的 *L*-Cit，单次口服 *L*-Cit 未改变蛋鸡耐热性，而二次口服 *L*-Cit 显著降低了热应激环境下蛋鸡的直肠温度。Ross 308 肉鸡暴露于 30℃ 环境 120 min 后，热应激会显著降低血浆三碘甲状腺原氨酸含量，口服 40 mmol/kg 的 *L*-Cit 可显著降低肉鸡的采食量与直肠温度，提高血浆乳酸与非酯化脂肪酸含量^[22]。此外，Ross 308 肉鸡口服 15 mmol/kg 的 *L*-Cit 加快了 Cit-Arg 循环与 TCA 循环代谢，抑制了脂肪酸的生物合成^[23]。

热应激会诱导蛋鸡产生过量的活性氧自由基，打破氧化平衡状态，导致氧化损伤^[24]。*L*-Cit 通过生成 *L*-Arg 与 NO 来减少羟基自由基的形成，发挥抗氧化性能。夏季高温环境下，海兰褐蛋鸡饲料中添加 0.25%、0.5%、1.0% 的 *L*-Cit 均能显著提高血浆 NO 含量、tNOS 与 iNOS 活性，且随 *L*-Cit 添加水平的增加而显著升高^[25]。类似地，1 日龄 AA 肉仔鸡脑室注射 200 mg/kg 体重的 *L*-Cit，显著提高了血清与下丘脑 nNOS 与 iNOS 活性，提高了 NO 含量^[26]。同时，*L*-Cit 可提高热应激蛋鸡血浆中过氧化氢酶（Catalase, CAT）、超氧化物歧化酶（Superoxide Dismutase, SOD）与谷胱甘肽还原酶（Glutathione Peroxidase, GSH-Px）活性，降低丙二醛（Malondialdehyde, MDA）含量，增强了热应激环境下蛋鸡的抗氧化性能^[27]。同时，肉鸡基础饲料中添加 1% 的 *L*-Cit，显著增加了血清中生长激素和胰岛素含量，上调了热应激条件下肉鸡胸肌中 mTOR 的蛋白表达，有利于促进蛋白质合成^[28]。

蛋鸡常出现蛋壳质量下降与骨质疏松的问题,严重影响动物福利与健康,并造成重大经济损失^[29]。在海兰褐蛋鸡上的研究发现,与正常蛋白日粮相比,*L-Arg*缺乏的低蛋白日粮显著降低了蛋壳厚度与蛋壳重量,但在*L-Arg*缺乏的低蛋白日粮中添加 0.35% 的 *L-Cit* 可显著提高锌的消化率,增加胫骨相对灰分、股骨相对重量与长度,改善蛋壳质量,且添加 *L-Cit* 的饲喂效果优于直接添加等量的 *L-Arg*^[30]。因此,在 *L-Arg* 缺乏的低蛋白日粮中适量补充 *L-Cit* 可有效改善蛋鸡的骨形态,有利于提高蛋品质。在肉鸡上,热应激易打破体内电解质平衡,抑制钙吸收效率,进而影响骨骼发育与矿化过程,增加肉鸡腿部疾病的发生率^[31]。有研究发现,热应激环境下饲料中氨基酸缺乏易导致骨骼发育迟缓^[32],同时家禽体内无尿素循环过程,因此需要补充更多的外源 *L-Arg*^[33]。研究发现,与正常蛋白日粮相比, Ross 308 肉鸡在 33℃ 环境下饲喂 *L-Arg* 缺乏的低蛋白日粮显著降低了股骨灰分含量与断裂强度,而在该低蛋白日粮中补充 0.28% 的 *L-Cit* 可显著增加股骨灰分,改善骨形态。此外,与正常蛋白日粮及补充 0.28% *L-Arg* 的低蛋白日粮相比,补充 0.28% *L-Cit* 的低蛋白日粮可显著提高肉鸡回肠末端氮消化率,促进营养物质吸收^[34]。此外,与 *L-Arg* 缺乏的日粮相比,补充 0.476% 的 *L-Cit* 显著提高了肉鸡的生长性能、胸腿肌率与骨骼性状^[35]。相似的研究发现,*L-Arg* 缺乏日粮中添加 0.50% 的 *L-Cit* 可显著上调空肠 *PepT1*、*Claudin1* 与 *MUC2* 等基因 mRNA 表达水平,增加了空肠绒毛高度与绒腺比,改善了肠道健康^[36]。以上研究表明,*L-Cit* 可抑制家禽整体产热性能,降低热应激家禽的直肠温度,缓解热应激对家禽生长发育所造成的不良影响;同时 *L-Cit* 可作为日粮中 *L-Arg* 的有效替代物,添加适量的 *L-Cit* 可有效增强肠道营养物质吸收能力,促进骨骼发育。此外,*L-Cit* 的饲喂效果会受到饲养环境、饲喂方式与剂量等多种因素的影响。

2.2 *L-Cit* 在猪生产中的应用 热应激是影响养猪效益的重要环境因素,养猪业每年因热应激造成的经济损失高达数十亿美元^[37]。妊娠母猪由于机体代谢旺盛,极易受到热应激的影响,热应激不仅会增加死胎仔猪的数量,降低仔猪出生体重^[38],同时会延长母猪的哺乳期与空怀期^[39-40]。在妊娠后期与哺乳期的大×长母猪饲料中添加 1% *L-Cit*,可显著降低母猪在最热时期的呼吸频

率与断奶仔猪的死亡率,增加尿液 NO_x 浓度^[41]。*L-Cit* 作为肠道代谢物在维持肠道健康方面起着重要作用^[42]。有研究发现,处于周期性热应激环境(夜间: 33.6℃; 白天: 38.3℃) 的生长育肥猪饲喂 0.13 g/kg *L-Cit* 的基础饲料,可显著降低直肠温度与呼吸频率,缓解了热应激所造成的回肠绒毛高度与黏膜表面积下降,改善了热应激对肠道发育造成的损伤^[43]。

慢性缺氧易导致动物产生肺动脉高压,而引起肺循环结构与功能受损,并降低肺血管 NO 的产生量^[44]。在动物体内,*L-Cit* 经 ASS/ASL 催化生成 *L-Arg*,进而在肺血管内皮型一氧化氮合酶(endothelial NO Synthase, eNOS) 的作用下生成 NO。研究表明,新生仔猪口服 0.13 g/kg 的 *L-Cit* 可显著提高肺组织中 NO 生成量,增加仔猪肺血液中 NO_x 水平与 NO 呼出量,缓解新生仔猪肺动脉高压^[45]。因此,NO 生成障碍可能是造成新生仔猪肺动脉高压的原因,然而 NO 缓解肺动脉高压的机制尚未见相关报道。新生仔猪肠道功能异常往往是仔猪发病率和死亡率高的主要原因^[46-47]。在新生仔猪空肠上皮细胞中,*L-Cit* 通过生成 NO 来保护细胞完整性,有助于改善因慢性缺氧与黏膜炎造成的肠道黏膜屏障功能损伤^[48]。而在新生仔猪感染早期口服或静脉注射 1 g/kg *L-Cit* 可诱导免疫抑制,加重感染风险^[49]。因此,在仔猪生产中,*L-Cit* 的作用效果与处理时间、剂量以及添加方式等因素有关,但适宜的 *L-Cit* 添加阈值及相关调控机制仍需进一步探究。

有研究发现,与 0~2 日龄相比,14 日龄的新生仔猪肠道 *L-Arg* 与 *L-Cit* 的合成量显著降低,因此新生仔猪体内 *L-Arg* 易出现供应不足现象,从而影响仔猪生长^[50]。Pro 作为新生仔猪肠道合成 *L-Cit* 与 *L-Arg* 的主要底物^[51],给 7 日龄仔猪肌肉注射 25 mg/kg 的皮质醇可显著提高线粒体 Pro-氧化酶与细胞质 Arg-琥珀酸裂解酶活性,有利于促进 Pro 生成 *L-Arg* 与 *L-Cit*^[52]。此外,在哺乳动物肾脏中,*L-Cit* 在 ASS/ASL 作用下生成 *L-Arg*,*L-Arg* 又是胍基乙酸(Guanidinoacetic Acid, GAA) 合成的前体物质。研究发现,17~21 日龄的尤卡坦小型猪静脉注射 4.8 μmol/kg *L-Cit* 与 1.4 μmol/kg 蛋氨酸可显著促进肾脏 GAA 的合成,且作用效果较注射同等剂量的 *L-Arg* 更为显著^[53]。由此可见,在猪生产中,*L-Cit* 可缓解因热应激与慢性缺氧造成的肠道功能损伤,并可显著改善机体 *L-Arg* 供应不足的情况,促进

GAA 合成, 有助于保障动物健康, *L-Cit* 在调控新生仔猪 GAA 合成方面具有广阔的应用前景。

2.3 *L-Cit* 在反刍动物生产中的应用 *L-Arg* 在调控反刍动物繁殖性能、抗氧化与免疫性能等方面均起到重要作用^[54-55]。然而, 在反刍动物饲料中直接添加 *L-Arg* 极易被瘤胃内微生物降解, 降低到达肠道的 *L-Arg* 量, 影响利用效率^[56]。*L-Cit* 可通过生成 *L-Arg* 来满足机体需求, 促进蛋白质合成, 提高生长性能^[4]。有研究指出, 成年安格斯肉牛分别采食含 70 g 瘤胃保护型与游离型 *L-Cit* 的干酒糟, 2 h 后血浆中的 *L-Cit* 与 *L-Arg* 含量均显著高于 0 h 时^[57]。体外培养含 5 mmol/L *L-Cit* 的成年安格斯肉牛瘤胃液 0~2 h 后发现, 培养液中的 *L-Cit* 浓度无显著变化; 进一步添加 14C 标记的 *L-Cit* 培养 2 h 后, 瘤胃微生物中仍未检测出 14C 放射性信号, 表明瘤胃微生物不具备 *L-Cit* 摄入能力^[58]。与肉牛上的结果相似, 萨福克羊采食含 8 g 游离型 *L-Cit* 的饲料 4 h 后, 血浆 *L-Cit* 含量增加了 117%, *L-Arg* 含量增加了 23%^[59]。空怀萨福克母羊口服 81 mg/kg *L-Cit* 显著提高了 2 h 后血清 *L-Cit* 浓度, 并在 6 h 时达到最高^[60]。上述结果表明, 反刍动物瘤胃微生物未降解 *L-Cit*, 可能与其菌群组成及蛋白质特征相关, 具体表现为 *L-Cit* 未被整合至微生物蛋白合成途径。目前, 关于 *L-Cit* 与瘤胃微生物间的互作机制研究仍属空白, 其未利用 *L-Cit* 的分子机制有待深入探究。综上所述, 在反刍动物饲料配制过程中无需将 *L-Cit* 以过瘤胃的形式封装, 可极大地简化 *L-Cit* 生产工艺, 降低使用成本, 提高生产效益。

近年来, 养羊业的规模化水平不断提高, 但由于养殖密度过高, 羊的生活习性受到限制, 导致公羊精液质量与母羊受胎率下降, 且与牛的生殖道不同, 羊的精子需要更多时间到达输卵管才能使卵母细胞受精^[61]。研究发现, 饲料中添加 4、8、12 g/d 的 *L-Cit* 均可促进公羊黄体生成素的分泌, 提高 CAT 活性, 改善精液质量, 且 12 g/d 的 *L-Cit* 效果最佳^[62]。此外, 饲喂 12 g/d 的 *L-Cit* 可显著加快公羊下丘脑-垂体轴的蛋白质代谢进程, 提高精浆中 *L-Arg* 与精子 ATP 含量, 促进精液 HK 1 蛋白表达^[63]。在吐鲁番公羊的基础饲料中添加 12 g/d 的 *L-Cit*, 可显著提高冷冻后精子活力, 增强公羊精液的抗氧化与抗冻性能, 并促进精原细胞、精母细胞与精细胞的发育^[64]。与此同时, 母羊饲料中易因氨基酸缺乏, 导致卵巢排卵

功能受阻, 从而影响繁殖性能^[65]。马艳等^[65]研究发现, 在湖羊母羊基础饲料中补饲 10 g/d *L-Cit*, 母羊的受胎率、产羔率与产双羔率分别提高了 49.99%、19.98% 与 36.36%。妊娠湖羊饲料中添加 10 g/d 的 *L-Cit* 可显著提高羔羊初生体重与断奶前存活率^[66]。另一项研究表明, 哺乳期湖羊羔羊补喂 2 g/kg 的 *L-Cit* 显著增加了羔羊血浆中总蛋白、甘氨酸、谷氨酸与尿素含量, 提高了羔羊平均体重, 表明 *L-Cit* 可能促进了哺乳期羔羊的蛋白质合成过程, 提高了生长性能^[67]。由此可见, *L-Cit* 在反刍动物的饲料配制中具有明显优势, 添加适量的 *L-Cit* 可显著改善公畜精液质量, 提高母畜繁殖性能, 促进幼畜生长发育。

2.4 *L-Cit* 在其他动物生产中的应用 高脂饮食易导致兔耳动脉血流量受损, 增加动脉粥样硬化的发生概率, 而 eNOS 基因的高表达可减少动物动脉粥样硬化形成^[68-69]。Hayashi 等^[70]研究发现, 高脂饮食饲喂的新西兰白兔联合使用 *L-Cit* 与 *L-Arg*, 可显著改善血管内皮, 降低 *Elk-1* 与 *p-CREB* 应激相关基因的蛋白表达, 减少了超氧化物的形成, 有利于缓解动脉粥样硬化。同时, 新西兰白兔分别口服 2.85 mmol/kg 的 *L-Cit*、*L-Arg* 以及联合口服 1.425 mmol/kg *L-Cit* 与 *L-Arg*, 结果发现与口服单一氨基酸相比, 联合口服 *L-Cit* 与 *L-Arg* 可显著增加血浆中 *L-Arg* 含量, 提高 eNOS 活性, 促进 NO 产生, 进而增加中央耳动脉的血流量^[71]。

公马的精液品质是满足配种需求与品种改良的保障。李晓斌等^[72]发现, 在 5~8 岁的种公马基础饲料中添加 20 g/d 的 *L-Cit*, 其采精量与精子直线运动率分别提高了 28.08% 与 19.12%, 且血浆 CAT、GSH-Px 活力与总抗氧化能力 (Total Anti-Oxidant Capacity, T-AOC) 分别提高了 50.48%、65.75% 与 26.32%。李海等^[73]研究发现, 纯血马新生马驹基础饲料中添加适量的 *L-Cit* (0~30 d: 7 g/d; 31~60 d: 14 g/d; 61~90 d: 21 g/d) 可显著提高 90 d 马驹平均体重与日增重, 且血浆中 SOD 活性与 T-AOC 分别提高了 7.10% 与 7.27%。研究发现, 饲喂 50 g/d 的 *L-Cit* 可显著提高伊犁马血浆中 *L-Cit* 与 *L-Arg* 含量, 降低运动后乳酸含量, 提高 SOD 与 CAT 水平^[74]。以上研究表明, 饲料中添加适量的 *L-Cit* 有助于提高种公马的繁殖性能与抗氧化能力, 促进新生马驹生长发育, 提升马的运动性能。

3 小结与展望

L-Cit 作为动物体内重要的功能性氨基酸, 具有抗热应激、抗氧化与抗炎等多种生理功能, 并参与调控骨骼发育、肠道功能、肌肉生成与繁殖性能等生理过程, 对改善畜禽健康状态和提高生长性能具有显著作用。在饲料生产中, 科学补充 *L*-Cit 不仅能有效提高饲喂效果与养殖效益, 更有助于推动畜牧业可持续发展。然而, *L*-Cit 的应用效果易受动物生长阶段、饲喂剂量、投喂方式与饲养环境等多重因素的影响。目前, *L*-Cit 在畜禽生产中的应用主要关注其对生长性能、抗应激与肠道发育等表现性能的影响。现有研究已阐明, *L*-Cit 主要通过代谢生成 *L*-Arg 与 NO 发挥其生理调控机能, 但 *L*-Cit 的具体作用靶点及其相关信号通路的调控机制仍缺乏系统研究, 且其是否通过其他潜在途径调控畜禽生理过程也有待进一步阐明。为优化 *L*-Cit 在畜禽生产中的应用效果, 未来研究需着重探明其体内代谢途径与作用机制, 明确不同饲养动物的适宜添加剂量及阈值, 从而为 *L*-Cit 在畜牧业的高效应用提供理论支撑, 实现养殖效益提升与畜牧业绿色健康发展。

参考文献:

- [1] Uyanga V A, Oke E O, Amevor F K, *et al.* Functional roles of taurine, *L*-theanine, *L*-citrulline, and betaine during heat stress in poultry[J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2022, 13(1): 23.
- [2] Azizi S, Mahdavi R, Vaghef-Mehrabany E, *et al.* Potential roles of Citrulline and watermelon extract on metabolic and inflammatory variables in diabetes mellitus, current evidence and future directions: a systematic review[J]. *Clin Exp Pharmacol P*, 2020, 47(2): 187-198.
- [3] Allerton T D, Proctor D N, Stephens J M, *et al.* *L*-Citrulline supplementation: impact on cardiometabolic health[J]. *Nutrients*, 2018, 10(7): 921.
- [4] Breuillard C, Cynober L, Moinard C. Citrulline and nitrogen homeostasis: an overview[J]. *Amino Acids*, 2015, 47(4): 685-691.
- [5] Chen R, Lin Z Y, Shen S Q, *et al.* Citrullination modulation stabilizes HIF-1 α to promote tumour progression[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7654.
- [6] Maric S, Restin T, Muff J L, *et al.* Citrulline, biomarker of enterocyte functional mass and dietary supplement. Metabolism, transport, and current evidence for clinical use[J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2794.
- [7] Gonzalez A M, Townsend J R, Pinzone A G, *et al.* Supplementation with nitric oxide precursors for strength performance: A review of the current literature[J]. *Nutrients*, 2023, 15(3): 660.
- [8] Chowdhury V S. *L*-Citrulline: a novel hypothermic amino acid promoting thermotolerance in heat-exposed chickens[J]. *Anim Sci J*, 2023, 94(1): e13826.
- [9] Cynober L, Moinard C, De Bandt J P. The 2009 ESPEN Sir David Cuthbertson. Citrulline: a new major signaling molecule or just another player in the pharmaconutrition game?[J]. *Clin Nutr*, 2010, 29(5): 545-551.
- [10] Li R, Li Y, Jiang K, *et al.* Lighting up arginine metabolism reveals its functional diversity in physiology and pathology[J]. *Cell Metab*, 2025, 37(1): 291-304.e9.
- [11] Posset R, Garbade S F, Gleich F, *et al.* Impact of supplementation with *L*-citrulline/arginine after liver transplantation in individuals with Urea Cycle Disorders[J]. *Mol Genet Metab*, 2024, 141(3): 108112.
- [12] Wu G Y, Bazer F W, Davis T A, *et al.* Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease[J]. *Amino Acids*, 2009, 37(1): 153-168.
- [13] Abdulkarim R, Shahir M H, Daneshyar M. Effects of dietary glutamine and arginine supplementation on performance, intestinal morphology and ascites mortality in broiler chickens reared under cold environment[J]. *Asian-Australas J Anim Sci*, 2017, 32(1): 110.
- [14] Lassala A, Bazer F W, Cudd T A, *et al.* Intravenous administration of *L*-citrulline to pregnant ewes is more effective than *L*-arginine for increasing arginine availability in the fetus[J]. *J Nutr*, 2009, 139(4): 660-665.
- [15] Sibisi N C, Snyman C, Myburgh K H, *et al.* Evaluating the role of nitric oxide in myogenesis in vitro[J]. *Biochimie*, 2022, 196, 216-224.
- [16] Thwe P M, Amiel E. The role of nitric oxide in metabolic regulation of Dendritic cell immune function[J]. *Cancer letters*, 2018, 412: 236-242.
- [17] Mu K, Yu S, Kitts D D. The role of nitric oxide in regulating intestinal redox status and intestinal epithelial cell functionality[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1755.
- [18] Abd El-Hack M E, Mahrose K, Askar A A, *et al.* Single and combined impacts of vitamin A and selenium in diet on productive performance, egg quality, and some blood parameters of laying hens during hot season[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2017, 177: 169-179.
- [19] Chowdhury V S, Tomonaga S, Ikegami T, *et al.* Oxidative damage and brain concentrations of free amino acid in chicks exposed to high ambient temperature[J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2014, 169: 70-76.
- [20] Chowdhury V S, Shigemura A, Erwan E, *et al.* Oral administration of *L*-citrulline, but not *L*-arginine or *L*-ornithine, acts as a hypothermic agent in chicks[J]. *J Poult Sci*, 2015, 52(4): 331-335.
- [21] Chowdhury V S, Han G, Bahry M A, *et al.* *L*-Citrulline acts as potential hypothermic agent to afford thermotolerance in chicks[J]. *J Therm Biol*, 2017, 69: 163-170.
- [22] Chowdhury V S, Ouchi Y, Haraguchi S, *et al.* Liver metabolomic analysis in broiler chicks: Profiling the metabolites after oral administration of *L*-citrulline[J]. *Anim Sci J*, 2021, 92(1):

- e13609.
- [23] Chowdhury V S, Ouchi Y, Han G, *et al.* Oral administration of *L*-citrulline changes the concentrations of plasma hormones and biochemical profile in heat-exposed broilers[J]. *Anim Sci J*, 2021, 92(1): e13578.
 - [24] Du J, Shi Y, Zhou C M, *et al.* Antioxidative and anti-inflammatory effects of vitamin C on the liver of laying hens under chronic heat stress[J]. *Front Vet Sci*, 2022, 9: 1052553.
 - [25] Uyanga V A, Jiao H, Zhao J, *et al.* Dietary *L*-citrulline supplementation modulates nitric oxide synthesis and anti-oxidant status of laying hens during summer season[J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2020, 11: 1-16.
 - [26] Uyanga V A, Liu L, Zhao J P, *et al.* Central and peripheral effects of *L*-citrulline on thermal physiology and nitric oxide regeneration in broilers[J]. *Poultry Sci*, 2022, 101(3): 101669.
 - [27] Uyanga, Anthony V. *L*-瓜氨酸在鸡热应激和免疫应激中的作用及其机制 [D]. 泰安: 山东农业大学, 2022.
 - [28] Uyanga V A, Zhao J P, Wang X J, *et al.* Dietary *L*-citrulline modulates the growth performance, amino acid profile, and the growth hormone/insulin-like growth factor axis in broilers exposed to high temperature[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 937443.
 - [29] Dao H T, Moss A F, Bradbury E J, *et al.* Effects of *L*-arginine, guanidinoacetic acid and *L*-citrulline supplementation in reduced-protein diets on bone morphology and mineralization of laying hens[J]. *Anim Nutr*, 2023, 14: 225-234.
 - [30] Dao H T, Sharma N K, Bradbury E J, *et al.* Response of laying hens to *L*-arginine, *L*-citrulline and guanidinoacetic acid supplementation in reduced protein diet[J]. *Anim Nutr*, 2021, 7(2): 460-471.
 - [31] Hosseini-Vashan S J, Golian A, Yaghobfar A. Growth, immune, antioxidant, and bone responses of heat stress-exposed broilers fed diets supplemented with tomato pomace[J]. *Int J Biometeorol*, 2016, 60(8): 1183-1192.
 - [32] de Freitas Dionizio A, de Souza Khatlab A, Alcalde C R, *et al.* Supplementation with free methionine or methionine dipeptide improves meat quality in broilers exposed to heat stress[J]. *J Food Sci Technol*, 2021, 58(1): 205-215.
 - [33] Castro F L S, Su S, Choi H, *et al.* *L*-Arginine supplementation enhances growth performance, lean muscle, and bone density but not fat in broiler chickens[J]. *Poultry Sci*, 2019, 98(4): 1716-1722.
 - [34] Dao H T, Sharma N K, Bradbury E J, *et al.* Effects of *L*-arginine and *L*-citrulline supplementation in reduced protein diets for broilers under normal and cyclic warm temperature[J]. *Anim Nutr*, 2021, 7(4): 927-938.
 - [35] Dao H T, Sharma N K, Bradbury E J, *et al.* Response of meat chickens to different sources of arginine in low-protein diets[J]. *J Anim Physiol An N*, 2021, 105(4): 731-746.
 - [36] Uyanga V A, Sun L J, Liu Y, *et al.* Effects of arginine replacement with *L*-citrulline on the arginine/nitric oxide metabolism in chickens: An animal model without urea cycle[J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2023, 14(1): 9.
 - [37] Morales A, Cota S E M, Ibarra N O, *et al.* Effect of heat stress on the serum concentrations of free amino acids and some of their metabolites in growing pigs[J]. *J Anim Sci*, 2016, 94(7): 2835-2842.
 - [38] Koketsu Y, Tani S, Iida R. Factors for improving reproductive performance of sows and herd productivity in commercial breeding herds[J]. *Porcine Health Manag*, 2017, 3: 1.
 - [39] He J W, Zheng W J, Lu M Z, *et al.* A controlled heat stress during late gestation affects thermoregulation, productive performance, and metabolite profiles of primiparous sow[J]. *J Therm Biol*, 2019, 81: 33-40.
 - [40] Santiago P R, Martínez-Burnes J, Mayagoitia A L, *et al.* Relationship of vitality and weight with the temperature of newborn piglets born to sows of different parity[J]. *Livest Sci*, 2019, 220: 26-31.
 - [41] Liu F, de Ruyter E M, Athorn R Z, *et al.* Effects of *L*-citrulline supplementation on heat stress physiology, lactation performance and subsequent reproductive performance of sows in summer[J]. *J Anim Physiol An N*, 2019, 103(1): 251-257.
 - [42] Davila A M, Blachier F, Gotteland M, *et al.* Intestinal luminal nitrogen metabolism: role of the gut microbiota and consequences for the host[J]. *Pharmacol Res*, 2013, 69(1): 114-126.
 - [43] Kvidera S K, Mayorga E J, McCarthy C S, *et al.* Effects of supplemental citrulline on thermal and intestinal morphology parameters during heat stress and feed restriction in growing pigs[J]. *J Anim Sci*, 2024: skae120.
 - [44] Subhedar N V. Recent advances in diagnosis and management of pulmonary hypertension in chronic lung disease[J]. *Acta Paediatr Suppl*, 2004, 93: 29-32.
 - [45] Fike C D, Dikalova A, Kaplowitz M R, *et al.* Rescue treatment with *L*-citrulline inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension in newborn pigs[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2015, 53(2): 255-264.
 - [46] Kirkden R D, Broom D M, Andersen I L. Invited review: piglet mortality: management solutions[J]. *J Anim Sci*, 2013, 91(7): 3361-3389.
 - [47] Zhang Q, Hou Y Q, Bazer F W, *et al.* Amino acids in swine nutrition and production[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021: 81-107.
 - [48] Chapman J C, Liu Y Y, Zhu L M, *et al.* Arginine and citrulline protect intestinal cell monolayer tight junctions from hypoxia-induced injury in piglets[J]. *Pediatr Res*, 2012, 72(6): 576-582.
 - [49] Zhong J R, Johansen S H, Bæk O, *et al.* Citrulline supplementation exacerbates sepsis severity in infected preterm piglets via early induced immunosuppression[J]. *J Nutr Biochem*, 2024: 109674.
 - [50] Wu G Y, Bazer F W, Johnson G A, *et al.* Board-invited review: Arginine nutrition and metabolism in growing, gestating, and lactating swine[J]. *J Anim Sci*, 2018, 96(12): 5035-5051.
 - [51] Marini J C, Stoll B, Didelija I C, *et al.* De novo synthesis is the main source of ornithine for citrulline production in neonatal pigs[J]. *Am J Physiol-Endoc M*, 2012, 303(11): E1348-E1353.
 - [52] Dillon E L, Wu G Y. Cortisol enhances citrulline synthesis from proline in enterocytes of suckling piglets[J]. *Amino Acids*,

- 2021, 53(12): 1957-1966.
- [53] Dinesh O C, Brunton J A, Bertolo R F. The kidneys are quantitatively more important than pancreas and gut as a source of guanidinoacetic acid for hepatic creatine synthesis in sow-reared Yucatan miniature piglets[J]. *J Nutr*, 2020, 150(3): 443-449.
- [54] Zhao F F, Wu T Y, Zhang H, *et al*. Jugular infusion of arginine has a positive effect on antioxidant mechanisms in lactating dairy cows challenged intravenously with lipopolysaccharide[J]. *J Anim Sci*, 2018, 96(9): 3850-3855.
- [55] Gao X X, Li X D, Wang Z B, *et al*. *L*-Arginine regulates the proliferation, apoptosis and endocrine activity by alleviating oxidative stress in sheep endometrial epithelial cells[J]. *Theriogenology*, 2022, 179: 187-196.
- [56] Sales F, Sciascia Q, van der Linden DS, *et al*. Intravenous maternal -arginine administration to twin-bearing ewes, during late pregnancy, is associated with increased fetal muscle mTOR abundance and postnatal growth in twin female lambs[J]. *J Anim Sci*, 2016, 94(6):2519-2531.
- [57] Gilbreath K R, Nawaratna G I, Wickersham T A, *et al*. Metabolic studies reveal that ruminal microbes of adult steers do not degrade rumen-protected or unprotected *L*-citrulline[J]. *J Anim Sci*, 2020, 98(1): skz370.
- [58] Gilbreath K R, Nawaratna G I, Wickersham T A, *et al*. Ruminal microbes of adult steers do not degrade extracellular *L*-citrulline and have a limited ability to metabolize extracellular *L*-glutamate1,2[J]. *J Anim Sci*, 2019, 97(9):3611-3616.
- [59] Gilbreath K R, Bazer F W, Satterfield M C, *et al*. Ruminal microbes of adult sheep do not degrade extracellular *L*-citrulline[J]. *J Anim Sci*, 2020, 98(6): skaa164.
- [60] Greene M A, Klotz J L, Goodman J P, *et al*. Evaluation of oral citrulline administration as a mitigation strategy for fescue toxicosis in sheep[J]. *Transl Anim Sci*, 2020, 4(4): txaa197.
- [61] Wang M M, Ren C H, Wang P H, *et al*. Microbiome-metabolome reveals the contribution of the gut-testis axis to sperm motility in sheep (*Ovis aries*)[J]. *Animals-Basel*, 2023, 13(6): 996.
- [62] Zhao G D, Zhao X, Song Y K, *et al*. Effect of *L*-citrulline supplementation on sperm characteristics and hormonal and antioxidant levels in blood and seminal plasma of rams[J]. *Reprod Domest Anim*, 2022, 57(7): 722-733.
- [63] Zhao G D, Zhao X, Bai J C, *et al*. Metabolomic and transcriptomic changes underlying the effects of *L*-citrulline supplementation on ram semen quality[J]. *Animals-Basel*, 2023, 13(2): 217.
- [64] Fan C, Aihemaiti A, Fan A Y, *et al*. Study on the correlation of supplementation with *L*-citrulline on the gastrointestinal flora and semen antifreeze performance of ram[J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1396796.
- [65] 马艳, 王彩蝶, 赵国栋, 等. 补喂 *L*- 瓜氨酸对湖羊母羊繁殖性能的影响 [J]. 中国饲料, 2023, (5): 56-61.
- [66] 安敏, 马艳, 刘志强, 等. 补喂瓜氨酸对妊娠 90 d 湖羊母羊繁殖性能和泌乳性能的影响 [J]. 中国饲料, 2022(19): 82-86.
- [67] 张海雷, 安敏, 杨开伦, 等. 补喂 4 种氨基酸对哺乳期羔羊生长代谢的影响 [J]. 中国饲料, 2022(17): 59-64.
- [68] Hayashi T, Sumi D, Juliet P A R, *et al*. Gene transfer of endothelial NO synthase, but not eNOS, plus inducible NOS regressed atherosclerosis in rabbits[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 61(2): 339-351.
- [69] Moncada S, Bolaños J P. Nitric oxide, cell bioenergetics and neurodegeneration[J]. *J Neurochem*, 2006, 97(6): 1676-1689.
- [70] Hayashi T, Juliet P A R, Matsui-Hirai H, *et al*. *L*-Citrulline and *L*-arginine supplementation retards the progression of high-cholesterol-diet-induced atherosclerosis in rabbits[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(38): 13681-13686.
- [71] Morita M, Hayashi T, Ochiai M, *et al*. Oral supplementation with a combination of *L*-citrulline and *L*-arginine rapidly increases plasma *L*-arginine concentration and enhances NO bioavailability[J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2014, 454(1): 53-57.
- [72] 李晓斌, 赵国栋, 李海, 等. 补喂 *L*- 瓜氨酸对种公马精液品质、精清和血浆抗氧化能力的影响 [J]. 新疆农业科学, 2021, 58(4): 778-784.
- [73] 李海, 黄新新, 李鹏, 等. 补喂 *L*- 瓜氨酸对 0~3 月龄纯血马生长发育、血浆蛋白水平及抗氧化能力的影响 [J]. 中国畜牧杂志, 2021, 57(9): 155-158, 163.
- [74] Li P Y, Sun S, Zhang W J, *et al*. The effects of *L*-citrulline supplementation on the athletic performance, physiological and biochemical parameters, antioxidant capacity, and blood amino acid and polyamine levels in speed-racing Yili horses[J]. *Animals (Basel)*, 2024, 14(16): 2438.

Research Progress on the Biosynthesis and Metabolism of *L*-Citrulline and Its Applications in Livestock and Poultry Production

SUN Mingfa¹, SUN Xiaoqing¹, YANG Yan², HU Xiyi^{1*}, LYU Shenjin^{1*}

(1. College of Agricultural and Forestry Sciences, Linyi University, Shandong Linyi 276000, China;
2. Linyi Academy of Agricultural Science, Shandong Linyi 276000, China)

Abstract: *L*-Citrulline (*L*-Cit) is a non-essential amino acid in animals, which regulate the production of nitric oxide (NO), thus playing important roles in anti-heat stress, anti-oxidation and anti-inflammatory function, and participate in modulating these physiological processes such as skeletal development, intestinal function, myogenesis, and reproductive performance. The application of *L*-Cit in livestock and poultry production has been widely reported. However, the feeding effects of

组学技术在乳畜乳房炎研究中的应用进展

陈利强¹, 朱怡静², 刘 权², 萨仁格勒², 郭子荣¹, 邱 爽¹, 张立果^{2*}, 苏小虎^{1*}

(1. 内蒙古大学生命科学学院省部共建草原家畜生殖调控与繁育国家重点实验室, 内蒙古呼和浩特 010020;

2. 内蒙古乌兰察布市农牧和科技局畜牧工作站, 内蒙古乌兰察布 012000)

摘 要: 乳房炎是影响奶牛和奶山羊等乳畜生产性能的主要疾病之一, 微生物组学、代谢组学、蛋白质组学和基因组学技术为解析其机制提供了关键工具。微生物组学揭示肠道菌群通过肠-乳腺轴调控乳腺健康, 发现次级胆汁酸、短链脂肪酸 (Short-chain Fatty Acids, SCFAs) 等与菌群紊乱相关的标志物。代谢组学筛选出粪便丙酮酸、血清丝氨酸、 β -羟基丁酸 (β -hydroxybutyrate) 等反映炎症与代谢状态的核心标志物。蛋白质组学鉴定出乳汁中壳多糖酶 3 样蛋白 I (Chitinase 3 Like Protein I, CHI3LI)、抗菌肽、血清淀粉样蛋白 A (Serum Amyloid Protein A, SAA) 等诊断靶点。基因组学挖掘出 *STAT3*、*PTK2B* 等跨物种的抗病候选基因, 这些基因通过 JAK-STAT、炎症信号通路参与抗性调控。本研究综述了上述 4 种组学技术在乳畜乳房炎研究中的核心发现, 旨在为乳畜亚临床乳房炎型 (Subclinical Mastitic, SM) 的诊断及抗病筛选体系的建立提供参考。

关键词: 乳房炎; 组学技术; 乳畜

中图分类号: S823

文献标识码: A

DOI 编号: 10.19556/j.0258-7033.20250206-06

乳房炎是一种在奶牛和奶山羊等乳畜中频发的疾病^[1-2], 会导致乳畜的泌乳量大幅降低^[3], 并且乳中的乳糖、乳脂和酪蛋白含量也会显著降低^[4], 带来了巨大的经济损失。乳房炎的主要成因在于细菌感染, 包括金黄色葡萄球菌、链球菌、大肠杆菌等^[5-7]。根据乳房及乳汁是否出现肉眼可见的变化, 可分为临床型乳房炎

(Clinical Mastitic, CM) 和亚临床型乳房炎 (Subclinical Mastitic, SM)。CM 表现主要包括乳房区域出现明显的肿胀、伴有疼痛感、皮肤发红以及局部发热等炎症反应。同时, 乳汁的性状也会发生显著改变, 如乳汁稀薄、含有絮状物、脓液或血液^[8-9]。目前我国奶牛 CM 的发病率平均为 7.08% (3.29%~11.6%), SM 的发病率平均为 40.93% (13.41%~55.63%)^[10]。奶山羊乳房炎发病率高达 40.4%^[11]。在希腊奶绵羊群体中 SM 的发病率为 26%^[12]。然而, SM 的筛查体系并不健全, 非抗生素治疗手段不足, 潜在抗乳房炎个体筛选技术还不够完善, 影响了乳房炎的防治。

近年来, 微生物组学 (Microbiomics)、代谢组学 (Metabolomics)、蛋白质组学 (Proteomics) 和基因组学 (Genomics) 等技术通过系统解析微生物群落、代谢物、蛋白质及基因的动态变化, 为乳房炎的发病机制、早期诊断、临床治疗和抗乳房炎个体选育研究提供

收稿日期: 2025-02-06; 修回日期: 2025-07-16

资助项目: 内蒙古中央引导地方科技发展资金项目 (2025 ZY0149); 国家自然科学基金项目 (32160768); 内蒙古自治区自然科学基金项目 (2024LHMS03011)

作者简介: 陈利强 (2000-), 男, 陕西榆林人, 硕士研究生, 研究方向为动物生殖生物学及生物技术, E-mail: 736892949@qq.com

* 通信作者: 苏小虎 (1986-), 男, 山西晋中人, 助理研究员, 研究方向为动物生殖生物学及生物技术, E-mail: 13947144670@139.com; 张立果 (1967-), 男, 内蒙古乌兰察布人, 正高级畜牧师, 研究方向为动物生殖生物学及生物技术, E-mail: 87939599@qq.com

L-Cit were affected by several factors such as feeding dose, method and environment. This article reviews the anabolic and metabolic processes of L-Cit in animals, describes its application researches of L-Cit in poultry, swine, ruminants and other animal production systems. Thereby it provides crucial theoretical support for the scientific application of L-Cit in livestock and poultry production.

Keywords: L-Citrulline; NO; Heat stress; Livestock and poultry

(责任编辑: 郑本艳)