

DOI:10.12113/202007001

精氨酸抗氧化作用机制

梁明才, 杨林*

(哈尔滨工业大学 化工与化学学院, 哈尔滨 150001)

摘要:精氨酸是一种功能性氨基酸,在机体生理功能、新陈代谢和营养等方面发挥着重要作用。精氨酸具有抗氧化能力。目前的体外研究表明精氨酸具有较强的清除 DPPH 自由基、ABTS 自由基、超氧自由基能力以及一定的还原力。作为一种带电子的碱性氨基酸,精氨酸可能通过胍基基团向自由基提供电子并与其作用,终止自由基链式反应,从而显示出还原能力与体外抗氧化能力。体内实验则表明精氨酸能有效地提高机体总抗氧化能力,降低体内自由基含量,抑制 ROS 生成与积累,促进谷胱甘肽(GSH)合成与积累,增强内源性抗氧化酶(CAT、SOD、GPx等)活性,抑制氧化应激的产生。精氨酸能够通过精氨酸——一氧化氮途径、GSH 途径、Nrf2 信号通路途径及其他途径发挥体内抗氧化作用。本文主要综述了目前精氨酸体外与体内抗氧化功能及其相关作用机制的研究进展,为精氨酸的实际应用提供理论指导意义。

关键词:精氨酸;抗氧化;分子机制

中图分类号:Q517 文献标志码:A 文章编号:1672-5565(2020)04-201-05

Antioxidant mechanism of arginine

LIANG Mingcai, YANG Lin*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China)

Abstract: Arginine, a functional amino acid, plays an important role in physiological function, metabolism, and nutrition. Current studies show that arginine has a strong ability to scavenge DPPH radicals, ABTS radicals, and superoxide radicals, and possesses reducing power to some extent. As an electron-carrying basic amino acid, arginine may provide electrons to free radicals through the guanidine group and react with the free radicals, resulting in the termination of free radical chain reaction. Therefore, arginine shows reducing power and *in vitro* antioxidant capacity. *In vivo* experiments show that arginine can effectively improve total antioxidant capacity, reduce free radicals, decrease generation and accumulation of reactive oxygen species, promote GSH synthesis and accumulation, and enhance the activities of endogenous antioxidant enzymes (e.g., CAT, SOD, GPx), thereby inhibiting oxidative stress. Arginine can exert antioxidant activity through arginine-NO pathway, GSH synthesis pathway, Nrf2 signal pathway, and other pathways. This paper reviews the current research progress of arginine *in vitro* and *in vivo* antioxidant functions and their mechanisms, so as to provide a scientific theoretical basis for the rational application of arginine in future studies.

Keywords: Arginine; Antioxidant; Molecular mechanism

精氨酸对于鸟类和幼年哺乳动物是必需氨基酸,但对于成年动物是一种条件性必需氨基酸。作为一种碱性氨基酸,精氨酸每个分子中含有4个氮原子,被认为是人类和动物中最丰富的氮载体。精氨酸在动物体内有重要的生理生化功能,其作为一种氨基酸是蛋白质合成必不可少的重要原料,同时

精氨酸也是机体内尿素、肌酸、嘧啶、多胺、丁胺和NO等物质的前体,还是将谷氨酸、天门冬氨酸、羟脯氨酸、脯氨酸、聚胺(精胺、腐胺、精脒)等转换为高能磷酸化合物(如肌酸等)的中间物质,是合成肌酐酸唯一的氮来源。精氨酸在调节免疫功能、改善心血管疾病、促进伤口恢复、减轻氧化应激等方面发

收稿日期:2020-07-01;修回日期:2020-09-22.

基金项目:国家自然科学基金项目(No.31371755).

作者简介:梁明才,男,博士研究生,研究方向:功能性食品.E-mail:1106986364@qq.com.

*通信作者:杨林,女,教授,博士生导师,研究方向:食品安全与功能研究.E-mail:ly6617@hit.edu.cn.

挥着重要作用。近年来,精氨酸抗氧化的研究受到广泛关注。本文就精氨酸的抗氧化作用及其相关机制研究进展进行综述。

1 自由基及氧化应激

抗氧化是指抗氧化自由基的简称。人体不可避免地与外界接触,在自身的呼吸(氧化)和外界环境因素的影响下,会导致体内不断地产生自由基。自由基的化学性质非常活跃,具有很强的氧化性、不稳定性和高反应性,倾向于夺取外界电子,夺取其他分子的电子后会造成分子结构的破坏,进而导致链式氧化反应造成功能损伤。氧被还原产生化学性质活泼的活性氧(ROS)包括超氧阴离子($\cdot\text{O}_2^-$)、过氧化氢(H_2O_2)、羟自由基($\cdot\text{OH}$)和脂质过氧化物等。生物体组织细胞中过多的自由基会攻击DNA、蛋白质、脂质等物质,造成DNA链的断裂、碱基对的变化、蛋白质的变性与酶的失活和脂质过氧化等,从而破坏细胞结构与基因完整性,造成机体组织严重损伤,加速组织器官的衰老或病变甚至导致死亡^[1-3]。

生物体内自由基的产生是不间断的,机体防御机制会将多余的自由基清除,并将自由基水平维持在利于机体的较低水平上,保持机体代谢的平衡。当机体衰老或者处于不良环境下时,动态平衡就会失衡。一旦平衡被打破,机体内自由基产生过多或对自由基清除能力降低,即自由基过剩,就会导致机体倾向于氧化,细胞的氧化程度超过清除氧化物的能力,造成氧化中间产物的大量积累,促使胞内蛋白酶分泌增加,中性粒细胞炎性浸润,导致机体损伤,引发氧化应激^[4]。

2 精氨酸的体外抗氧化作用

体外测定抗氧化方法的关键是外源性自由基引发剂,利用化学性质比较稳定的自由基产生剂,通过检测待测物质对其的抑制或者清除作用从而进行评估抗氧化物质抗氧化活性的高低。研究表明,精氨酸具有较强的DPPH自由基和ABTS自由基清除能力,以及一定程度的还原力^[5]。此外,精氨酸被证明具有清除 $\cdot\text{O}_2^-$ 的能力,并且能显著地降低邻苯三酚自氧化,抑制铜离子引发的脂蛋白过氧化^[6]。除了精氨酸本身,以精氨酸为底物的衍生物也被证明具有体外抗氧化能力。研究表明,精氨酸与寡糖或者低聚糖的美拉德反应产物能够清除ABTS自由基、DPPH自由基、 $\cdot\text{OH}$ 、 H_2O_2 等,具有良好的抗氧化性能^[7]。

已有研究表明,抗氧化剂清除自由基主要是靠两种机制,一种是氢原子转移,一种是电子转移。Lass通过比较精氨酸、甘氨酸、氨基胍、*N*- α -乙酰基-L-精氨酸等化合物的 $\cdot\text{O}_2^-$ 清除能力,得出结论:精氨酸的自由基清除活性主要与胍基基团有关^[8]。因此,作为一种带电子的碱性氨基酸,精氨酸可能通过胍基基团向自由基提供电子并与自由基反应,从而终止自由基链反应而显示出还原能力与抗氧化能力。

3 精氨酸的体内抗氧化作用

精氨酸作为一氧化氮(NO)、多胺等分子物质的前体,参与多种营养物质的合成与代谢,在营养与代谢上发挥着重要的作用。研究表明,在动物饲料中添加精氨酸可以有效地促进实验对象的生长,提高肉质,增强免疫性能、提高抗氧化能力。Ma等发现补充精氨酸能够减少生长育肥猪肌肉组织、血浆中 $\cdot\text{OH}$ 含量,增加血浆中总抗氧化力(T-AOC)和谷胱甘肽(GSH)含量,并且增强肌肉组织中T-AOC^[9]。Zheng等发现精氨酸可以促进低出生体重仔猪生长性能,增强肠道屏障功能和抗氧化能力^[10]。

众所周知,自由基的积累会导致氧化应激,而氧化应激会导致各种疾病的发生。研究表明精氨酸能够增加大鼠的内源性抗氧化酶的表达,促进GSH合成,从而降低ROS的产生和积累,提高机体的抗氧化水平,降低氧化应激的产生^[11]。补充精氨酸能增加血管中抗氧化应激反应相关基因的表达,降低血管上皮细胞脂质过氧化作用,并且能有效地减少大鼠心肌损伤和组织中 $\cdot\text{O}_2^-$ 的产生^[12]。在对镰刀形红细胞贫血小鼠模型的研究中,Dasgupta等发现补充精氨酸能够显著增加代谢产物,降低体内脂质过氧化,增加超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)等内源性抗氧化酶的活性,降低氧化应激^[13]。精氨酸能通过产生NO、改善代谢紊乱、维持内源性抗氧化体系、抑制脂质过氧化物产生、保持大脑能量水平等作用,降低缺氧大鼠神经损伤^[14]。

4 精氨酸抗氧化机制

研究表明精氨酸能够通过多种途径发挥抗氧化作用,本文对几种常见的精氨酸抗氧化机制进行了综述,并简单介绍了其他几种可能的精氨酸抗氧化机制。

4.1 精氨酸——NO途径

NO是精氨酸在一氧化氮合成酶(NOS)的催化

作用下生成的。众所周知,NO 具有许多生理功能,包括促进血管舒张、抑制血小板聚集、减少嗜中性白细胞粘附以及清除超氧化物等。Shan 等发现 L-精氨酸能够通过精氨酸—NO 途径改善运动引起的氧化应激状态^[15]。研究表明,补充精氨酸可以有效地抑制运动引起的硝基酪氨酸(3-NT)升高以及诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)和 SOD 的激活,同时增加组织和血清中阳离子氨基酸转运蛋白 2 活力、NO 水平和抗 $\cdot O_2^-$ 能力。精氨酸通过提高 NO 的生物利用度抑制 iNOS 活性,发挥抗氧化应激的作用。Böger 曾综述过精氨酸—NO 途径在动脉粥样硬化组织中的抗氧化能力^[16]。超氧化物氧化低密度脂蛋白(LDL)生成氧化型 LDL(oxLDL),oxLDL 被巨噬细胞吸收发展成为泡沫细胞,经过一系列的反应产生动脉粥样硬化与炎症反应^[16-17]。NO 能与超氧阴离子反应生成 ONOO⁻,后者重新排列成为 NO₂⁻/NO₃⁻。另外,NO 能使 NF- κ B 失活,从而抑制其靶基因的表达。因此,血管壁内 NO 和氧化还原状态之间的失衡被认为是动脉粥样硬化早期阶段的主要因素。

4.2 谷胱甘肽合成途径

作为一种内源性抗氧化剂,GSH 能清除自由基、阻止脂质过氧化、降低线粒体 DNA 损伤、保护细胞膜、提高机体免疫能力、延缓衰老等方面具有重要作用^[18]。GSH 的合成由谷氨酸半胱氨酸连接酶(GCL)和 GSH 合酶(GS)决定,因此 GSH 合成酶的激活和上调被认为在预防氧化应激中起关键作用。此外,Nrf2 能通过转录刺激 GSH 代谢相关基因的表达而影响 GSH 从头合成和氧化还原状态。Liang 等证明 L-精氨酸还能通过促进 GSH 的合成改善机体的氧化应激状态^[11]。研究表明,L-精氨酸能够通过增强 GCL 与 GS 的表达与活性,促进 GSH 的合成,提高肝脏和血清中的 GSH 水平。目前,关于精氨酸是如何提高 GSH 合成的仍不清楚。但是,由于 GSH(γ -L-谷氨酰基-半胱氨酸-甘氨酸)是三肽,其合成密切依赖于营养条件,尤其是其组成氨基酸(谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸)。已有研究证明,精氨酸在精氨酸酶等代谢酶的作用下能够合成谷氨酸^[11]。因此,补充精氨酸可能会增加谷氨酸含量,从而提高 GSH 合成的效率。关于精氨酸促进 GSH 合成的准确分子路径,仍有待更深的研究。

4.3 Nrf2/ARE 内源性抗氧化机制

核因子 NF-E2 相关因子 2(Nrf2)是抵御氧化应激的抗氧化机制的关键转录因子,其通过诱导和调节抗氧化剂反应元件(ARE)依赖性的 II 相解毒酶和抗氧化酶的基因表达,有利于改善氧化应激状态,

维持机体的氧化还原稳态^[4]。在正常生理状态下,Nrf2 被 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Keap1)锚定在细胞质中。Keap1 可与泛素连接酶(Cul3)相互作用,促使 Nrf2 泛素化并被蛋白酶体降解,因此,Keap1 和 Cul3 是激活 Nrf2 的负调控因子。当机体受到 ROS 的攻击时,Nrf2 迅速从 Keap1 中解离并移位到细胞核,结合 ARE,激活受 Nrf2 调控的内源性抗氧化基因的表达^[4]。

Nrf2 被激活后,在细胞核内与 ARE 结合,启动 GSH 合成系统、GSH 代谢系统及内源性抗氧化酶(如 SOD、CAT、GPx、HO-1、NQO1 等)的转录,从而激活与启动内源性抗氧化反应,有效清除 ROS。SOD 是生物体内最重要的抗氧化酶,可以与铜、锰、锌等金属结合催化 $\cdot O_2^-$ 和 $\cdot OOH$ 发生歧化作用将其转化为H₂O₂,阻断自由基的连锁反应,是人体内催化超氧化物自由基清除的酶类;而 CAT 和 GPx 能将 H₂O₂催化分解为无毒的氧分子和水分子;GPx 还可以分解过氧化物;HO-1催化血红素分解代谢成亚铁、一氧化碳和胆绿素,是一种重要的抗氧化酶;NQO1 则可以催化醌还原成氢醌,促进醌的排泄,阻止氧化损伤,维持抗氧化能力^[4];它们在细胞内协同完成抗氧化作用,保护细胞膜的结构和功能完整性。

Liang 等发现经口灌胃 L-精氨酸能够抑制 Keap1 和 Cul3 的表达,激活 Nrf2,上调 ARE 调控的抗氧化基因(SOD、CAT、GPx、HO-1、NQO1 等)的表达,进而抑制氧化应激并诱导内源性抗氧化反应^[11]。而激活的 Nrf2 通路会促进 GSH 合成相关基因的表达,增强 GSH 的合成。相似地,Liang 等发现精氨酸刺激了幼年钝嘴鲷的 Nrf2 信号通路,增强了 CAT、SOD、GPx 等抗氧化酶的表达,显著提高了 T-AOC 和血清中 GSH 水平^[11]。此外,Buckley 等证明了 NO 也能有效地促进 Nrf2 核转位并激活 ARE,发挥抗氧化作用^[20]。精氨酸能够促进 Nrf2 与 Keap1 的解离,使 Nrf2 以游离形态转位进入细胞核并与 ARE 结合,调节下游抗氧化基因的表达,改善机体的氧化应激状态,提高抗氧化水平。

4.4 其他途径

除以上途径外,部分研究还发现精氨酸有其他抑制氧化应激的途径。Qiu 等研究发现精氨酸能够促进精氨酸酶 1 的表达,而使用精氨酸酶抑制剂能抵消精氨酸对 LPS 诱导的炎症反应与氧化应激的保护作用,说明精氨酸能够通过精氨酸酶 1 途径降低 IPEC-2 细胞中 LPS 诱导的炎症反应和氧化应激^[21]。郑萍等发现精氨酸能够通过促进胰岛素、胰岛素样生长因子-I(IGF-I)的分泌而上调生长相关因子基因表达,缓解仔猪氧化应激^[22]。

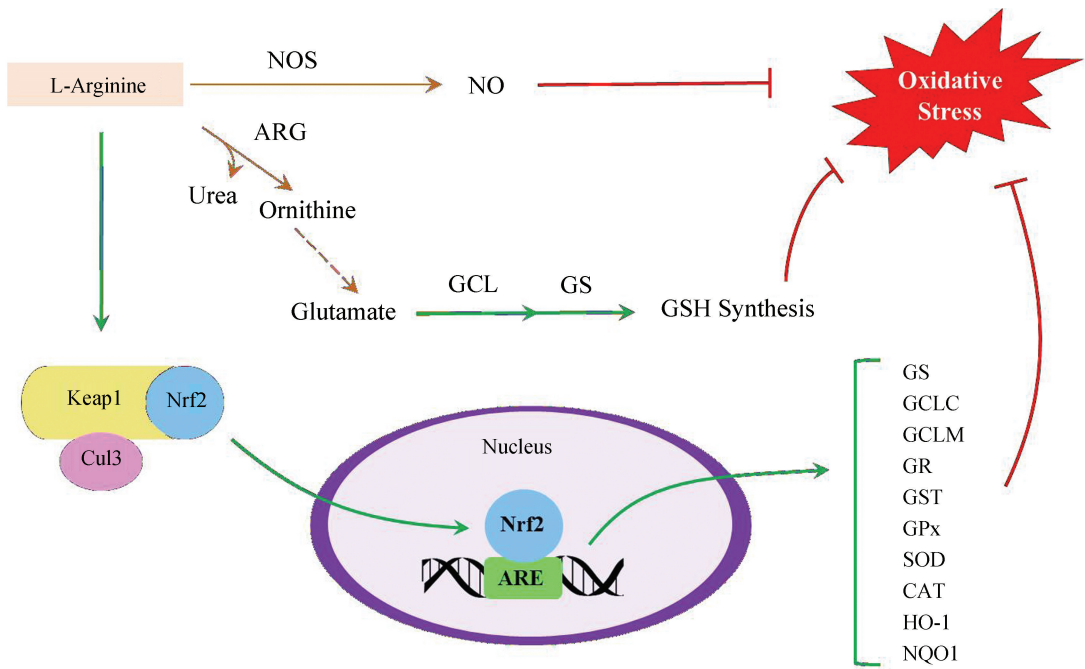


图1 L-精氨酸的抗氧化机制

Fig.1 Antioxidant mechanism of L-arginine

5 总结与展望

本文综述了精氨酸的抗氧化作用及其相关机制,为后续更进一步的分子机制研究提供了理论参考。精氨酸的功能特性引起了人们越来越多的关注。作为一种常见的氨基酸,精氨酸已被明确地证明具有体外、体内抗氧化作用。精氨酸的胍基团可能向自由基提供电子,从而终止自由基链反应,发挥清除自由基的作用。此外,研究证明,精氨酸能够通过精氨酸—NO途径、GSH合成途径、Nrf2信号通路途径等多种途径发挥抗氧化应激的作用(见图1)。目前,虽已有多项关于精氨酸抗氧化分子机制的研究,但精氨酸的下游产物较多,各产物可能因为精氨酸的浓度差异而呈现出不同的水平,现阶段研究在这方面的了解还比较有限。而且精氨酸是如何与抗氧化相关基因作用的仍了解不足,未来的研究应该聚焦于精氨酸抗氧化的具体分子机制。

参考文献(References)

[1] LIANG M, LI H, WANG Z, et al. Rice protein reduces DNA damage by activating the p53 pathway and stimulating endogenous antioxidant response in growing and adult rats[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2019, 99(13): 6097–6107. DOI: 10.1002/jsfa.9888.

[2] 邵翹, 杨林. 调控胆固醇吸收的分子通路[J]. *生物信息学*, 2015, 13(04): 239–243. DOI: 10.3969/j.issn.1672–

5565.2015.04.06.

SHAO Chi, YANG Lin. Molecular pathways of cholesterol absorption regulation[J]. *Chinese Journal of Bioinformatics*, 2015, 13(04): 239–243. DOI: 10.3969/j.issn.1672–5565.2015.04.06.

[3] 蔡继翔, 刘焯, 梁明才, 等. 单细胞凝胶电泳应用研究进展[J]. *生物信息学*, 2016, 14(02): 95–99. DOI: 10.3969/j.issn.1672–5565.2016.02.05.

CAI Jixiang, LIU Ye, LIANG Mingcai, et al. Research progress about the application of single cell gel electrophoresis[J]. *Chinese Journal of Bioinformatics*, 2016, 14(02): 95–99. DOI: 10.3969/j.issn.1672–5565.2016.02.05.

[4] 李慧, 杨林. Nrf2 抗氧化的分子调控机制[J]. *生物信息学*, 2018, 16(01): 1–6. DOI: 10.3969/j.issn.1672–5565.201708001.

LI Hui, YANG Lin. Molecular regulatory mechanism of Nrf2 antioxidant[J]. *Chinese Journal of Bioinformatics*, 2018, 16(01): 1–6. DOI: 10.3969/j.issn.1672–5565.201708001.

[5] AHMAD A, SATTAR M Z A, RATHORE H A, et al. Antioxidant activity and free radical scavenging capacity of L-arginine and NaHS: A comparative *in vitro* study[J]. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 2015, 72(2): 245–252. DOI: 10.2307/1964194.

[6] WASCHER T C, POSCH K, WALLNER S, et al. Vascular effects of L-arginine: Anything beyond a substrate for the NO-synthase? [J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 1997, 234(1): 35–38. DOI: 10.1006/bbrc.1997.9994.

[7] 吴慧伦, 张亦鸣, 关曼, 等. 菊糖与精氨酸的美拉德反

- 应及其产物的抗氧化性能研究[J]. 食品工业科技, 2016,37(06):179-181. DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2016.06.028.
- WU Huilun, ZHANG Yiming, GUAN Man, et al. The Maillard reaction of inulin with arginine and the antioxidant activity of inulin derivatives[J]. Science and Technology of Food Industry, 2016, 37(06): 179-181. DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2016.06.028.
- [8] LASS A, SUESSENBACHER A, WÖLKART G. Functional and analytical evidence for scavenging of oxygen radicals by L-arginine[J]. Molecular Pharmacology, 2002, 61(5): 1081-1088. DOI: 10.1124/mol.61.5.1081.
- [9] MA X, LIN Y, JIANG Z, et al. Dietary arginine supplementation enhances antioxidative capacity and improves meat quality of finishing pigs[J]. Amino Acids, 2010, 38(1): 95-102. DOI: 10.1007/s00726-008-0213-8.
- [10] ZHENG P, SONG Y, TIAN Y, et al. Dietary arginine supplementation affects intestinal function by enhancing antioxidant capacity of a nitric oxide-independent pathway in low-birth-weight piglets[J]. The Journal of Nutrition, 2018, 148(11): 1751-1759. DOI: 10.1093/jn/nyx198.
- [11] LIANG M, WANG Z, LI H, et al. L-arginine induces antioxidant response to prevent oxidative stress via stimulation of glutathione synthesis and activation of Nrf2 pathway[J]. Food & Chemical Toxicology, 2018, 115: 315-328. DOI: 10.1016/j.fct.2018.03.029.
- [12] SUSCHEK C V, SCHNORR O, HEMMRICH K, et al. Critical role of L-arginine in endothelial cell survival during oxidative stress[J]. Circulation, 2003, 107(20): 2607-2614. DOI: 10.1161/01.CIR.0000066909.13953.F1.
- [13] DASGUPTA T, HEBBEL R P, KAUL D K. Protective effect of arginine on oxidative stress in transgenic sickle mouse models[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2006, 41(12): 1771-1780. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.08.025.
- [14] BAKY N A A, ZAIDI Z F, FATANI A J, et al. Nitric oxide pros and cons: The role of L-arginine, a nitric oxide precursor, and idebenone, a coenzyme-Q analogue in ameliorating cerebral hypoxia in rat[J]. Brain Research Bulletin, 2010, 83(1/2): 49-56. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2010.07.004.
- [15] SHAN L, WANG B, GAO G, et al. L-arginine supplementation improves antioxidant defenses through L-arginine/nitric oxide pathways in exercised rats[J]. Journal of Applied Physiology, 2013, 115(8): 1146-1155. DOI: 10.1152/jappphysiol.00225.2013.
- [16] BÖGER R H. The L-arginine-nitric oxide pathway: Role as an antioxidant mechanism of atherosclerosis [M]// KUMPULAINEN J T, SALONEN J T. Natural Antioxidants and Anticarcinogens in Nutrition, Health and Disease. [S.L.]: Woodhead Publishing, 1999:46-51. DOI: 10.1533/9781845698409.1.46.
- [17] 彭雪, 杨林, 刘巧红, 等. 大米蛋白调控成熟期大鼠 LDLR 基因及蛋白表达[J]. 生物信息学, 2013, 11(02): 120-123. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5565.2013.02.08.
- PENG Xue, YANG Lin, LIU Qiaohong, et al. Rice protein affects gene and protein expressions of LDLR in adult rats[J]. Chinese Journal of Bioinformatics, 2013, 11(02): 120-123. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5565.2013.02.08.
- [18] 杜明, 王聪, 张兰威, 等. 硒的生物学功能及其补充剂的研究现状[J]. 生物信息学, 2007, 5(04): 176-178. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5565.2007.04.011.
- DU Ming, WANG Cong, ZHANG Lanwei, et al. Recent progress on biological functions and dietary source of selenium[J]. Chinese Journal of Bioinformatics, 2007, 5(04): 176-178. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5565.2007.04.011.
- [19] LIANG H, MOKRANI A, JI K, et al. Effects of dietary arginine on intestinal antioxidant status and immunity involved in Nrf2 and NF- κ B signaling pathway in juvenile blunt snout bream, *Megalobrama amblycephala*[J]. Fish & Shellfish Immunology, 2018, 82: 243-249. DOI: 10.1016/j.fsi.2018.08.026.
- [20] BUCKLEY B J, MARSHALL Z M, WHORTON A R. Nitric oxide stimulates Nrf2 nuclear translocation in vascular endothelium[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2003, 307(4): 973-979. DOI: 10.1016/S0006-291X(03)01308-1.
- [21] QIU Y, YANG X, WANG L, et al. L-arginine inhibited inflammatory response and oxidative stress induced by lipopolysaccharide via arginase-1 signaling in IPEC-J2 cells[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(7): 1800. DOI: 10.3390/ijms20071800.
- [22] 郑萍, 余冰, 何军, 等. 精氨酸通过内分泌途径调控氧化应激仔猪生长相关因子基因表达[J]. 动物营养学报, 2015, 27(04): 1214-1221. DOI: 10.3969/j.issn.1006-267x.2015.04.027.
- ZHENG Ping, YU Bing, HE Jun, et al. Arginine regulates growth-related factor gene expression through endocrine pathway of piglets under oxidative stress[J]. Chinese Journal of Animal Nutrition, 2015, 27(04): 1214-1221. DOI: 10.3969/j.issn.1006-267x.2015.04.027.