

奶牛催乳技术及其安全性研究进展

严琼英, 刘小青, 兰全学, 杜业刚, 杨国武* (深圳市计量质量检测研究院, 广东深圳 518131)

摘要 介绍了益生菌、奶牛干奶诱乳素注射液、不孕奶牛催乳注射液、催乳素和牛生长激素在奶牛催乳中的作用及其安全性研究。使用益生菌是安全有效的催乳技术, 而其他催乳技术对人体健康均存在威胁。

关键词 奶牛; 催乳技术; 安全性

中图分类号 S823.9+1 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2013)10-04400-02

Research Progress on Dairy Cow Galactagogue Technology and Safety

YAN Qiong-ying et al (Shenzhen Academy of Metrology and Quality Inspection, Shenzhen, Guangdong 518131)

Abstract The function and safety of probiotic, induced milk injection, infertile cows galactagogue injection, prolactin and BST were introduced. Probiotic was both effective and safe. However, other galactagogue technologies were threat to human health.

Key words Dairy cow; Galactagogue technology; Safety

牛奶的营养成分包括蛋白质、脂肪、乳糖、磷脂、无机盐等。喝牛奶能强身健体, 同时也出现过有损健康的现象, 如2010年8月发生在武汉、江西省奉新县和山东省临沂市等地区婴儿的“性早熟”事件。在乳业生产中, 为了追求利润最大化, 人们严重改变了动物的生长习性, 借助于药物使奶牛保持一定的激素水平, 从而达到一定的产奶量, 已成为行业公开的秘密。目前, 用于催乳的药物有益生素、奶牛干奶诱乳素注射液、不孕奶牛催乳注射液、催乳素和牛生长激素。笔者对奶牛催乳技术及其安全性现状进行探讨。

1 益生菌

益生菌是含有活性酵母、乳酸菌、功能性低聚糖的复合活性菌制剂, 是1种新型的用于奶牛的微生态制剂。刘峰等^[1]在饲料中添加“益生菌”后产奶量提高4.36%, 乳脂率提高9.68%。穆勇攀等^[2]研究表明给奶牛添加“催奶素”后产奶量和乳脂率均有所提高, 而且差异达到显著或极显著水平, 说明该微生态制剂对提高奶牛产奶量和乳品质有一定的影响。刘星等^[3]研究表明益生菌能明显提高产奶量, 改善乳品质, 并且能够有效降低乳中的体细胞数, 而且益生菌无残留、无污染、无毒副作用。益生菌对杂交奶牛血中的血清尿素氮、血清总蛋白、甘油三酯和血清葡萄糖等血液生化指标无明显影响; 日粮中每天添加100g益生菌, 每头奶牛纯利润每天增加8.16元, 经济效益显著, 是值得大力推广的一种饲料添加剂^[4]。

2 奶牛干奶诱乳素注射液

“奶牛干奶诱乳素注射液”, 通用名称为“复方淫羊藿注射液”, 由淫羊藿等7味中药精制而成。淫羊藿中主要的化学成分为黄酮类化合物^[5]。艾群等^[6]研究表明该药具有调节下丘脑、脑垂体促性腺素释放激素以及促卵泡素和黄体生成素的分泌功能的作用; 同时, 还能促进持久黄体的吸收, 囊肿卵巢炎性积液的消退, 恢复卵巢正常的生理功能, 以恢复

产奶性能, 延长产奶高峰。淫羊藿只有在大剂量使用时才表现出较强的雄性和雌性激素样作用; 复方针剂具有比单剂更显著的雄性和雌性激素样作用^[7]。长期饮用含有淫羊藿残留的牛奶, 会导致性早熟。

3 不孕奶牛催乳注射液

不孕奶牛催乳注射液(主要成分为黄体酮和苯甲酸雌二醇)能刺激奶牛乳腺上皮细胞增殖, 促进乳腺导管、腺泡系统的充分发育, 增加乳糖、酪蛋白的合成, 使不孕奶牛泌乳。该药用于不孕奶牛的催奶, 取得良好的效果。黄体酮、苯甲酸雌二醇进入机体后, 吸收和分布较慢, 而且分布较为广泛, 同时其在奶牛体内的消除慢^[8-9]。黄体酮(Progesterone), 又名孕酮、黄体激素, 是1种分子中含有21个碳原子的类固醇激素, 具有促进生殖道充分发育、有利于孕卵着床和维持妊娠的作用^[10]。苯甲酸雌二醇是目前最常用的雌激素制剂之一, 其主要药理是促进女性生殖器官的发育和第二性征的出现, 并维持正常状态^[11-12]。

在养殖过程中使用的激素可能残留在牛奶、奶粉中。过量进食雌激素会导致孩子性早熟(2010年的圣元奶粉事件就是很好的例子)、男性性功能障碍、女性乳腺癌、子宫内膜癌等疾病的发生。Ganmaa D等^[13]采用逐步回归法分析了40个国家饮食与女性乳腺癌、卵巢癌及子宫内膜癌发病率和死亡率的相关性, 推测牛奶和乳制品中雌性激素对乳腺癌、卵巢癌和子宫内膜癌的发生有影响。

4 催乳素

催乳素(Prolactin, PRL)是一种由垂体前叶腺嗜酸细胞分泌的蛋白质, 其名称最早来自它能刺激鸽子嗉囊的上皮细胞增生, 生成嗉囊乳。催乳素的相对分子质量为23ku, 由199个氨基酸残基所组成。它是哺乳动物开始生乳所必需的激素, 能与乳腺上皮细胞的JAK2受体结合, 从而刺激乳腺腺泡发育和促进乳汁的生成与分泌。催乳素处理细胞48h后可使奶山羊乳腺上皮细胞乳蛋白、乳糖分泌能力显著升高^[14]。催乳素是蛋白质激素, 在体内的降解为氨基酸被机体利用, 氧化分解或转化。Ferrara等^[15]通过体外试验证实降解的催乳素16kD片段还可抑制微血管内皮细胞生长, 使

作者简介 严琼英(1983-), 女, 广西贺州人, 助理工程师, 从事食品安全与生物技术研究。* 通讯作者, 教授级高工, 博士, 从事食品生物化学研究, E-mail: yangguowu@yahoo.com.cn。

收稿日期 2013-03-02

血管内皮修复功能受损,引起血栓素及内皮素的释放增加,使微血管强烈收缩,血压升高。

催乳素与人类肿瘤存在一定的关系,PRL 在肿瘤形成过程中有 2 个作用:①抑制细胞凋亡,加快肿瘤发展的速度,增加某些凋亡抑制因子在细胞内的表达而抑制细胞凋亡;②缩短细胞周期从而促进细胞分裂。PRL 通过自分泌和旁分泌,作为一种细胞因子来调节肿瘤细胞的生长与增殖。肿瘤患者血清 PRL 浓度普遍升高,而实验室与临床研究也提示其与乳腺癌、前列腺癌以及生殖道肿瘤等密切相关^[16]。到目前为止,对催乳素的有关报道也仅限于研究阶段,并未见关于奶牛催乳方面的应用报道。

5 牛生长激素

5.1 BST 对奶牛和人体的影响 牛的生长激素(BST)是动物脑垂体分泌的内源性蛋白质激素,其在反刍家畜的泌乳过程中作用明显,并且浓度与奶牛泌乳量呈正比关系^[17]。在 20 世纪 80 年代末,美国开始采用生物法体外合成 BST。1993 年,美国 FDA 批准了孟山都公司采用基因工程菌株(*E. coli* K-12)合成 rBST(重组牛生长激素)的专利。目前,BST 已被广泛应用于乳业生产中,研究表明使用 BST 可以提高 10%~20% 的产奶量^[18]。BST 可在奶牛分娩后控制奶牛产奶下降的速度,同时也刺激胰岛素样生长因子(IGF-1)的产生。随着 BST 的出现和广泛应用,关于该激素对奶牛和人体的影响,出现了 2 种不同的观点。

(1)一种观点认为,BST 既能提高奶产量又安全。BST 是蛋白激素,口服后会被消化道中的胃酸和消化酶所破坏,降解为无活性的小肽链而失去活性。因此,在使用 BST 来提高牛奶的产奶量时,需采用注射的方法。另外,BST 和人生长激素的分子结构约有 30% 差异,对人没有生物学活性。用高于垂体自然产生 BST 的 4~6 倍量对奶牛进行处理,结果发现血液中的 BST 浓度增加 2~10 倍,而且未引起肌肉和肝脏中 BST 浓度显著增加。赵宏宇等^[18]研究表明 rBST 与天然 BST 差异很小,额外添加的氨基酸处于蛋白质的末端不会改变其生物活性,不管是天然生产的 BST 还是 rBST 对牛和人体都不会造成直接危害。

牛的生长激素(IGF-1)分子结构和人的是完全相同的^[19]。IGF-1 是 1 个由 70 个氨基酸残基组成的单链多肽,等电点为 8.2,分子量 7.5 ku^[20]。机体内多种组织和器官均能合成和分泌 IGF-1,主要存在于血液中,以与 IGF-1 结合蛋白(IGFBPs)结合的形式存在。IGFBPs 可阻止 IGF-1 与其受体结合,从而抑制 IGF-1 发挥生物学作用;当其被 IGFBPs 蛋白酶水解后,它们与 IGF-1 亲和力下降,IGF-1 又可以与其受体结合^[21]。从牛初乳分离的 IGF-1 在模拟胃液中的稳定性随胃液 pH 的升高而增加,随着消化时间的延长而降低;初乳乳清粉中的 IGF-1 对模拟胃液消化的耐受性高于分离的 IGF-1;在模拟肠液中的稳定性随着消化时间的延长而降低^[22]。牛初乳 IGF-1 质量浓度大多在 50~200 μg/L,最高达到 1 000 μg/L,人初乳中的含量约为 60 μg/L,而鲜牛奶中 IGF-1 的质量浓度约为 20 μg/L,在人血清中质量浓度为 180~

230 μg/L。在成熟的动物体内,有大部分口服摄入的 IGF-1 被肠腔内的蛋白酶降解,但是仍有 9.3% 的 IGF-1 保存完整,并可以通过肠黏膜吸收介导的胞吞作用穿过肠黏膜屏障进入机体循环^[23],因此按照鲜牛奶在肠道中 9.3% 的 IGF-1 保存完整而进入循环计算,成年人喝了 1 L 的牛奶,血清的 IGF-1 浓度约升高 1%。

欧盟的兽药制品委员会通过大量的医学试验来测试生长激素是否会增加牛乳房炎的患病率,结果表明 BST 的使用和乳房炎患病率没有直接联系^[24]。牛患乳房炎可能与奶牛场的饲养环境条件和榨乳的管理有密切的关系。Allen 于 1997 年对 BST 安全性分析中提出以下观点:BST 对人体和动物的健康基本上没有任何的安全性危害^[25]。

(2)另一种观点认为,BST 会增加奶牛和人体癌症的发生率。Bergmann 等^[26]研究表明,胰腺癌组织 IGF-1 mRNA 水平是周围组织的 4.4 倍。Middleton 等^[27]也在骨巨细胞瘤细胞内发现有 IGF-1 mRNA 表达,而在周围结缔组织细胞内无表达。IGF-1 促细胞增殖和抗细胞凋亡的长期生物学作用主要是通过 IGF-1R 介导的。在乳腺癌、胰腺癌、结肠癌、肺癌中均发现 IGF-1R 表达的持续增高。Carboni 等^[28]将具有 IGF-1R 活性的融合受体转染小鼠,转基因鼠乳腺腺管异常增生,在 8 周龄发展成乳腺癌。

此 2 种观点的对立局面也体现在各国及组织对 BST 的策略上。BST 的商业化和广泛使用,使世界上许多国家以及消费者组织对其健康危害产生关注。1993 年,第 40 次粮农组织/世界卫生组织食品添加剂专家联合委员会(JECFA)会议对 BST 进行了安全性评估,认为“无需制定 ADI”(即根据现有的毒理学资料,没有必要制定特别的 ADI 值,即其使用不会有太大的健康危险)。但是,与此同时,荷兰和英国等欧洲国家也在进行新的安全性评估研究,并指出有资料证实 BST 的摄入会降低牲畜免疫力,使得动物易于受到病毒和细菌的侵袭,并会摄入更多的抗生素。BST 能否用于奶牛,欧美之间展开了著名的“牛肉贸易战”,但至今仍未有结果。美国通常采用自动标识,使用记录或 Disclaimer(声称不含)的方式对 BST 的使用进行管理。到目前为止,国际食品法典委员会(CAC)尚未制定 BST 的限量值。我国也未允许这类促泌乳激素的使用。

5.2 BST 和 IGF-1 的检测现状 法国 LABERCA 化学实验室、沃特世英国曼彻斯特公司、瑞士洛桑雀巢公司雀巢研究中心联合推出了色谱-质谱联用分析方法检测牛体内重组牛生长激素,利用了天然成长激素的 N-端氨基酸是丙氨酸,而重组生长激素的是甲硫氨酸的特点,用胰蛋白酶对重组生长激素进行分解,再分析专有的 N-端肽链,从而达到检测重组生长激素的目的^[29]。

IGF-1 在血清中的水平通常采用放射免疫分析方法检测。近年来,基于化学发光、质谱和表面等离子体共振等的检测方法取得了较大的发展,包括酶联免疫吸附分析法、荧光免疫分析法、化学发光免疫分析法、色谱分析方法及色谱-质谱联用技术、表面等离子体共振(SPR)传感器技术、

息,包括形状、纹理、面积、大小等要素,还能够利用多尺度信息,得到多尺度的分割结果,形成不同分辨率的等级斑图,能有效地避免椒盐噪声现象的产生,获得精细的景观生态类型分布图,由此分析得到的景观生态格局与实际景观生态组成现状的相符度更高。

参考文献

- [1] 郭建国. 景观生态学——格局过程尺度与等级[M]. 北京: 高等教育出版社, 2000: 19-34.
- [2] 余世孝, 郭砾. 山东泰山地区景观结构及其分形分析[J]. 生态学报, 2005, 25(1): 129-134.
- [3] 李同芬. 云南省志·水利志[M]. 昆明: 云南人民出版社, 1998.

(上接第 4401 页)

实时逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)技术。

6 各国对激素使用的限制

2002年我国农业部第235号公告中已禁止使用乙烯雌酚、醋酸甲孕酮、甲基睾丸酮、群勃龙、玉米赤霉醇等化学合成类激素物质,并规定这些化合物在动物性食品中不得检出。同时,欧盟第96/22/EC指令、美国食品药品监督管理局FDA、日本也禁止在食品源性动物中使用激素类药物。欧盟第96/23/EEC指令规定了在欧盟的每个成员国内开展监控计划的要求。这些监控计划要求成员国必须进行官方检测分析,以监测动物及其产品中特定物质和残留(如具有荷尔蒙激素作用的物质、药物残留)。使用一般药理学和毒理学的检测项目可能难以准确评价rBST对人的安全性,因此目前一些国家、包括我国在内还没有批准推广应用。

7 小结

为了提高奶牛产奶量和提高经济效益,目前催乳药物较多,并且安全性能方面也参差不齐。奶牛应当遵循怀孕、分娩到产奶的自然规律,否则会影响奶牛和人的身体健康。以奶牛干奶诱乳素注射液、不孕奶牛催乳注射液和催乳素作为催乳药物的技术已有报道证实对人体存在威胁。虽然生物合成牛重组生长激素经很多试验证实对人体无害,但是作为一类推广应用的激素给动物长期使用,对畜群或畜体的不利影响尚需要作进一步试验。对于产后提高奶产量和乳品质,可以在奶牛饲料中添加益生菌,既有效又安全,可推广使用。

参考文献

- [1] 刘峰,高秀华,张晓云,等. 添加“益生菌”对奶牛产奶量和乳脂率的影响[J]. 中国奶牛, 2008(5): 16-17.
- [2] 穆勇攀,李慷,李新民. 催乳素对奶牛生产性能的影响[J]. 畜牧兽医学报, 2011, 30(5): 100-101.
- [3] 刘星,许丽,王秋菊,等. 直接饲喂复合益生菌制剂对奶牛产奶量及乳制品质的影响[J]. 饲料工业, 2012, 33(5): 34-36.
- [4] 王尚荣. 益生菌对杂交奶牛产奶量及血液生化指标的影响[J]. 中国奶牛, 2012(5): 5-7.
- [5] 吴彩胜. 淫羊藿有效成分分析及其体内代谢研究[D]. 北京: 北京协和医学院研究生院, 2011.
- [6] 艾群,李永春,付艳珍,等. “奶牛干奶诱乳素注射液”在兽医临床上的应用[J]. 兽药疫苗, 2005(12): 44.
- [7] 刘娟,朱兆荣,王江华,等. 淫羊藿补骨脂及其复方提取液的性激素样作用观察[J]. 中国兽医杂志, 2003, 39(6): 33-34.
- [8] 黄冻,李引乾,张海亮,等. 苯甲酸雌二醇在奶牛体内的药物动力学[J]. 西北农业学报, 2009, 18(3): 29-32.
- [9] 庞利娜,李引乾,黄冻,等. 黄体酮在奶牛体内的药物动力学[J]. 西北

- [4] 汤飞,毛忠华. 南盘江流域水文特性分析[J]. 红水河, 2004, 23(2): 3-7.
- [5] 欧晓昆,高吉喜. 纵向岭谷区生态系统多样性变化与生态安全评价[M]. 北京: 科学出版社, 2009: 3-36.
- [6] LI H B, WU J G. Use and misuse of landscape indices[J]. Landscape Ecology, 2004, 19(4): 389-399.
- [7] DOMER B, LERTZMAN K, FALL J. Landscape pattern in topographically complex landscapes: issues and techniques for analysis[J]. Landscape Ecology, 2002, 17(8): 729-743.
- [8] 赵志轩,张彪,金鑫,等. 海河流域景观空间梯度格局及其与环境因子的关系[J]. 生态学报, 2011, 31(7): 1925-1935.
- [9] 何鹏,张会儒. 常用景观指数的因子分析和筛选方法研究[J]. 林业科学研究, 2009, 22(4): 470-474.

- 农业学报, 2009, 18(3): 47-50.
- [10] 陈杰. 家畜生理学[M]. 4版. 北京: 中国农业出版社, 2003.
- [11] 王建辰. 家畜生殖内分泌学[M]. 北京: 农业出版社, 1993.
- [12] 林桦. 药理学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2008.
- [13] GANMAA D, SATO A. The possible role of female sex hormones in milk from pregnant cows in the development of breast, ovarian and corpus uteri cancers[J]. Medical Hypotheses, 2005, 65(6): 1028-1037.
- [14] 佟慧丽,高学军,李庆章,等. 胰岛素、催乳素对奶山羊乳腺上皮细胞泌乳功能的影响[J]. 畜牧兽医学报, 2008, 39(6): 721-725.
- [15] FERRARA N, CLAPP C, WEINER R, et al. The 16K fragment of prolactin specifically inhibits basal or fibroblast growth factor stimulated growth of capillary cell[J]. Endocrinology, 1991, 129: 896-900.
- [16] 郑旭琴,孙敏,刘超. 催乳素与人类肿瘤关系的新认识[J]. 国外医学·内分泌学分册, 2004, 24(2): 111-113.
- [17] EPARD P J, HUDSON S, COLE W J, et al. Response of dairy cows to high doses of a sustained-release bovine somatotropin administered during two lactations[J]. Journal of Dairy Science, 1991, 74: 3807-3821.
- [18] 赵宏宇,张兰威. 牛生长激素在乳业中的应用及其安全性[J]. 食品科学, 2005, 26(2): 251-253.
- [19] JUSKEVIH J, GUYER C. Bovine growth hormone: human food safety evaluation[J]. Science, 1990, 249: 875-884.
- [20] 潘琼,赵美萍,李元宗. 胰岛素样生长因子-1分析的新进展[J]. 色谱, 2008, 26(4): 424-430.
- [21] CLEMMONS D R, UNDERWOOD L E. Nutritional regulation of IGF-I and IGF binding proteins[J]. Annual Review of Nutrition, 1991, 11: 393-412.
- [22] 云振宇,蔡晓湛,王安平,等. 牛初乳IGF-1在模拟胃肠液中的稳定性研究[J]. 中国乳品工业, 2008, 36(9): 4-58.
- [23] KIM W K, RYU Y H, SEO D S, et al. Effects of oral administration of insulin-like growth factor-I on circulating concentration of insulin-like growth factor-I and growth of internal organs in weanling mice[J]. Biotechnology, 2006, 89: 199-204.
- [24] JUDGE L J, ERSKINE R J, BARTLETT P C. Recombinant bovine somatotropin and clinical mastitis incidence, discarded milk following therapy, and culling[J]. J Dairy Sci, 1997, 80: 3212-3218.
- [25] TUCKER H A. Safety of bovine somatotropin (bST)[J]. Michigan Dairy Review, 1997(2): 2-6.
- [26] BERGMANN U, FUNATOMI H, YOKOYAMA M, et al. Insulin-like growth factor I overexpression in human pancreatic cancer: evidence for autocrine and paracrine roles [J]. Cancer Research, 1997, 55: 2007-2011.
- [27] MIDDLETON J, ARNOTT A, WALSH S, et al. Osteoblasts and osteoclasts in adult human osteophyte tissue express the mRNAs for insulin-like growth factors I and II and the type I IGF receptor [J]. Bone, 1995, 16(3): 287-293.
- [28] CARBONI J M, LEE A V, HADSELL D L, et al. Tumor development by transgenic expression of a constitutively active insulin-like growth factor I receptor[J]. Cancer Res, 2005, 65: 10123-10127.
- [29] GAUD PINEL, SANDRINS ROULET-ROCHEREAU, YLVAIN CHEREAU, 等. 牛体内重组生长激素(rBST)的快速高灵敏度检测[J]. 食品安全导刊, 2010(8): 34-35.
- [30] 徐荣兴,唐晓百,陆阿奔,等. 应用人工诱导泌奶对不孕奶牛催乳[J]. 四川畜牧兽医, 2004(3): 41.
- [31] 刘斌,李玉荣,马跃军,等. 内蒙古白绒山羊催乳素及其受体基因多态性与产绒性状的关联性分析[J]. 华北农学报, 2012(2): 61-66.