

高铜对断奶仔猪的促生长机制与毒性作用研究进展

杨慧, 姜中其

(浙江大学动物科学学院)

摘要: 高铜(125~250 ppm)能刺激断奶仔猪的生长, 但当添加过量时, 由于铜的重金属毒性会导致动物中毒。本文从铜的生理功能、铜在动物细胞内的转运代谢过程、促生长作用机制、高铜的毒性作用。最后提出合理添加高铜饲料添加剂的建议, 以期人们对高铜饲料添加剂适宜剂量的选择产生高度重视, 以促进养猪业的可持续健康发展。

关键词: 饲料添加剂; 断奶仔猪; 促生长机制; 毒性作用

中图分类号: S816.72

Advances of growth mechanism and toxicity of high dietary copper to weanling pigs

Yang Hui, Jiang Zhongqi

(College of Animal Science of Zhejiang University)

Abstract: High dietary copper (125~250 ppm) can stimulate growth performance in weanling pigs . but it will cause poisoning in animals, due to its high toxicity when present in excessive amounts. In this paper, physiological functions of copper, intracellular copper transport, growth mechanism, the toxic effects of high copper have been done and finally suggestions have been put forward for the reasonable high copper feed additives in the hope that great importance could be attached to rational dosage selection of high dietary copper so as to promote the sustainable and healthy development of the pig industry.

Key words: feed additive; weanling pigs; growth mechanism; toxicity

0 引言

铜是畜禽生长不可缺少的微量元素, 畜禽的造血、神经细胞、骨骼、结缔组织和被毛的生长发育都与铜有密切的关系。铜离子也是多种酶的重要组成成分。高铜用于断奶仔猪日粮的研究始于50年代中期, 其最常见的铜源是硫酸铜。大多数报道表明, 日粮中添加125~250 ppm CuSO₄可提高断奶仔猪的生长性能^[1,2,3,4], 能够促进仔猪增重、加快生长速度、降低腹泻率、提高饲料利用率、增强机体免疫力以及抗断奶应激等, 但也有少数文献指出浓度过高(>250ppm)时会导致猪产生中毒症状^[5,6,7,8], 如贫血、腹泻、运动障碍、免疫力下降等。

1 铜的生理功能

微量元素铜是生命体不可缺少的微量元素之一, 对维持生物体正常的生理功能不可或缺。1928年, Hart等报道, 铜对动物具有防止贫血的功能^[9]。现已证实铜作为辅助因子, 参与机体内30多种重要酶的组成与活化, 如铜蓝蛋白(CP)、铜-锌超氧化物歧化酶(Cu-Zn-SOD)、细胞色素C氧化酶(CCO)、单胺氧化酶(MAO)等。动物体摄入的铜参与神经肽的修饰、细胞产能、自由基解毒、离子平衡、血液凝集、黑色素形成、结缔组织交联、儿

基金项目: 浙江省科技厅项目 2009C32077

作者简介: 杨慧 (1990-9), 女, 研究生, 兽医药理与毒理学

通信联系人: 姜中其 (1965-9), 男, 副教授, 兽医药理与毒理学. E-mail: zqjiang@zju.edu.cn

40 茶酚胺代谢和毛发生成等代谢过程;除此之外,铜还是骨化作用、红白细胞生成、免疫机能和胆固醇代谢所必需的营养物质,且参与细胞呼吸、神经递质的传递、铁离子的摄取和抵抗氧化应激等重要生理过程^[10,11]。

2 铜在动物细胞内的转运代谢过程

铜主要在小肠上皮细胞刷状缘由细胞膜上高亲和力转运体—铜离子转运体 1(Ctrl)介导
45 进入肠黏膜细胞,然后由铜转运蛋白 ATP7A 从肠黏膜细胞跨膜转运至门静脉血循环,进入门静脉血循环的铜离子大部分被肝细胞摄取,然后与超氧化物歧化酶铜伴侣蛋白(CCS)、细胞色素氧化酶 17(Cox17)和抗氧化蛋白 1(Atox 1)等铜伴侣蛋白结合,分别被转运至胞浆、线粒体和高尔基复合体外侧网络(TGN)等部位,并参与胞浆中的 SOD1、线粒体中的细胞色素氧化酶和 TGN 中的铜转运 ATP7A/ATP7B 等的酶促反应^[12,13]。

50 位于 TGN 的 ATP7B 将铜离子与内质网中的前 CP 前体蛋白(Apo-CP)结合形成全铜蓝蛋白(Holo-CP)释放入血并循环至全身,被其他组织和细胞摄取和利用。当肝细胞内的铜含量增高时,ATP7B 则重新定位至肝细胞胆管膜侧,通过跨膜转运将其由胆道随胆汁排泄^[14,15]。

3 促生长作用机制

Braude 等(1945)首次发现在猪饲料中添加正常需要量数倍的铜,可明显提高猪的生长性能^[16]。但高铜的促生长作用仅仅在猪的生长前期较为显著,即用添加铜的饲料喂仔猪比喂成年猪的效果要好,而对生长后期的猪几乎没有什么作用。在仔猪日粮中添加一定量的铜后,可增强体内的缓冲能力,保持内分泌系统的稳定,缓解因断奶而产生的应激反应。此后,国内外对铜在畜禽上的促生长作用进行了大量的研究,但关于铜的促生长机制众说纷纭,至今没有定论^[17-20]。但总的来说,主要有以下几个方面:

60 3.1 增加采食量

对于断奶仔猪,采食量低是限制其生产性能充分发挥的一个主要因素。许多试验结果表明,日粮中添加高剂量的铜在促进仔猪生长的同时,均伴有采食量的提高^[3,21,22]。说明提高仔猪采食量是高铜促生长的一个重要原因。目前,神经肽 Y (NPY)被认为是最重要的食欲诱导因子^[23,24]。研究表明,神经生长因子及瘦素等许多因子对 NPY 的表达具有调节作用^[25]。
65 此后锌和铜也被证实调节下丘脑 NPY mRNA 的表达^[26,27]。Li et al (2008)^[28]报道高铜能提高仔猪下丘脑 NPY 的浓度及促进 NPY mRNA 的表达,并推测这一结果可能和铜参与下丘脑中调节转录后修饰的肽酰甘氨酸 α-酰胺化单氧化酶的活动有关。NPY 促进采食的机制可能有两点:一是 NPY 与动物饱感信号相互作用,饥饿时饱感信号消失,NPY 合成增加并促进采食,采食活动最终激发神经末梢产生饱感信号反过来抑制 NPY 的分泌;二是 NPY 可增加动物对食物的咀嚼,促进唾液、胃液的分泌。
70

3.2 体内相应酶的活性

铜对体内酶的作用主要表现在两个方面:参与自由基防御系统相关酶的组成和增强与消化有关酶的活性。

刺激体内抗氧化系统酶类(如谷胱甘肽过氧化物酶, GSH-PX; 铜-锌-超氧化物歧化酶, Cu-Zn-SOD)活性。GSH-PX 是清除羟自由基的重要抗氧化酶,能够分解脂质过氧化物,保护生物膜不受脂类过氧化物的破坏。饲料中添加高剂量的铜可以提高 GSH-PX 的活性,改善内环境,提高动物的生产性能。Cu-Zn-SOD 广泛存在于动物组织中,是抗氧化代谢防御

体系所必须的组成成分。同时 Cu-Zn-SOD 也是抗自由基毒性的关键酶之一,此酶的活性是生长依赖性的 Hill 等^[29]对 3~21 日龄的仔猪口服 $10\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 铜后,血清 Cu-Zn-SOD 活性得到了明显提高。Zhou 等^[20]给仔猪注射相当于日粮铜 $250\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 浓度效果的组氨酸铜溶液后,血清 Cu-Zn-SOD 活性明显增加。抗氧化系统酶类在机体内起到抗氧化和抗应激的作用,提高了仔猪的免疫抗病能力。

高铜可能刺激与营养消化利用有关的酶的活性,协助胃肠道吸收降解后的营养物质,从而促进营养物质的吸收。Kirchgesner 等^[30]的研究报道指出,高铜可以促进胃蛋白酶的激活,从而提高饲料中粗蛋白质的消化率。Radecki 等^[31]研究了铜与脂肪的互作关系,结果表明:饲料中添加高铜($250\text{mg}/\text{kg}$)可以显著提高仔猪小肠脂肪酶和磷脂酶 A 的活性,促进脂肪的消化、吸收利用,以及必需脂肪酸及脂溶性维生素的吸收。

3.3 促进垂体生长激素(GH)的分泌

在动物生长发育的过程中,腺垂体通过释放 GH 促进动物机体的生长。下丘脑同时分泌生长激素释放因子(GHRH)和生长抑制激素(SS),GH 分泌的同时受到 GHRH 和 SS 的控制,其中 GHRH 刺激 GH 的分泌,而 SS 抑制 GH 的分泌^[32]。铜的促生长功能与生长激素轴的调控有关^[1,33]。研究发现,静脉注射组氨酸铜能刺激断奶仔猪血清中 GH 的分泌^[20],证实高铜可促进 GH 的分泌。Yang(2011)^[34]研究发现,饲料中添加 $125\text{mg}/\text{kg}$ 硫酸铜或蛋氨酸铜降低了 SS mRNA 的表达水平,提高了 GHRH mRNA 的表达水平,从而促进了猪的生长。

此外,铜还能透过血-脑屏障在脑中积累,使仔猪脑铜的含量增加,脑铜浓度增加会刺激下丘脑释放生长激素释放激素,调控垂体 GH 基因的表达,也有可能是铜直接调控垂体细胞 GH 基因的表达,产生较多的 GH,从而有效的促进断奶仔猪的生长。

3.4 增强免疫功能

铜在调节断奶仔猪免疫功能方面起着重要的作用,它对细胞免疫、体液免疫、抗感染及抗肿瘤等都有着不同程度的影响。缺铜时仔猪的免疫功能受损,具体可以表现为胸腺萎缩,免疫细胞活性降低及对丝裂原刺激应答反应降低,抗体合成受损和抗体效价降低^[35,36]。

关于铜影响免疫功能的机理,目前多数学者认为铜主要通过抗氧化酶系发挥作用。正常情况下,体内产生的超氧阴离子自由基($\cdot\text{O}^{\cdot-}$)、过氧化氢(H_2O_2)等强氧化剂被抗氧化酶系(超氧化物歧化酶、过氧化物酶和过氧化氢酶)及时清除。但是,在铜缺乏或抗氧化酶系活性降低时,可导致 $\cdot\text{O}^{\cdot-}$ 、 H_2O_2 积累。过多 $\cdot\text{O}^{\cdot-}$ 使 NO(内皮细胞释放的肌肉松弛因子)氧化生成过氧亚硝酸盐直接攻击生物膜发生脂质过氧化,细胞膜结构和功能发生变化,流动性降低,导致细胞机能丧失,免疫机能下降;另外过多的 $\cdot\text{O}^{\cdot-}$ 还使脱水酶铁硫中心铁释放生成 Fe^{2+} 攻击 DNA 链及由此导致 DNA 链进一步羟化,结构和功能丧失。过多 H_2O_2 使 Cu^+ 形成 Cu^+O 、 $\text{Cu}^{2+}\text{-OH}$ 攻击酶邻近的组氨酸残基,使许多酶失活;过多 $\cdot\text{O}^{\cdot-}$ 、 H_2O_2 还使还原型谷胱甘肽氧化生成氧化型谷胱甘肽,进而反馈抑制谷胱甘肽过氧化物酶的活性,使机体清除过氧化物的机能减弱而发生脂质过氧化。总之,铜是以酶的形式来参与 $\cdot\text{O}^{\cdot-}$ 清除并且通过抗氧化来保护生物膜结构和功能的完整性,来实现免疫调节功能^[37]。

3.5 抗菌作用

仔猪在出生后 4 周内胃肠道功能弱,分泌盐酸能力也很弱,到 12 周时仍不能维持正常的胃内酸度。由于胃酸分泌不足,断奶后食入的饲料只能消化一部分。而高的胃肠 pH 值又为病原菌提供了适宜的繁殖环境,大肠杆菌、沙门氏菌的增殖,使肠壁发炎,进而又降低

了肠道的消化吸收能力^[38]。在饲料中添加 CuSO_4 可以降低胃液的 pH 值, 抑制胃肠内病原菌的繁殖, 从而促进乳酸菌等有益菌的生长, 起到预防早期断奶仔猪腹泻的作用。故推测铜的促生长作用可能与其在胃肠道抗微生物有关。

120 Miller 等(1969)报道生长猪饲料中添加 250mg/kg 铜能使粪便中细菌总数降低 60 倍^[39];
Lloyd 等(1978)的研究表明:铜的促生长作用与几种常用抗生素的促生长作用相似^[40]。因此,Miller 等(1979)提出假说认为,高剂量铜促进生长的机理是抑制了肠道不良微生物菌群的生长,促进有益微生物菌群的生长进而改变了肠道微生物结构^[41]。但证据不足, 仍需进一步研究探讨。后 Cromwell 等(1981)将高铜与抗生素结合起来进行对比试验, 实验结果表明:
125 铜或抗生素单独添加时, 断奶仔猪的日增重分别提高了 16%和 20%, 而二者结合添加时, 断奶仔猪的日增重却提高了 31%。高铜促生长效应与抗生素的作用具有可加性, 同时使用高铜与抗生素的效果优于单独使用的效果, 并因此推断高铜与抗生素这种可加效应可能是由于铜与某些抗生素相比, 具有更加广谱的抗菌作用或者是铜与抗生素的抗菌模式不同所致^[42]。

130 4 毒性作用

据 NRC(1998), 在正常情况下, 猪对铜的需要量为 4~6mg/kg^[43]。通常猪对铜的耐受量为 250mg / kg; 饲料中大于 250mg / kg 即能够产生中毒, 大于 500mg /kg 可致死^[44,45]。铜作为生长促进剂, 高剂量加入仔猪饲料, 具有抑制细菌和明显的促生长作用, 能加快仔猪的生长速度, 提高饲料报酬。但过量的铜进入仔猪体内, 则会引起中毒。

135 4.1 急性铜中毒

急性铜中毒是因为猪只在短期内摄入过量铜盐, 因为大批铜盐具备凝结蛋白和腐蚀作用, 从而导致胃肠黏膜出现凝结性坏死。严重患猪表现为口内有金属味、胃痛、呕吐、腹泻、出血性坏死性胃肠炎及溶血、黄疸等。

铜的细胞毒性主要影响红细胞、肝细胞和肌细胞, 其毒性与铜在细胞内的浓度成正比。
140 铜能抑制葡萄糖-6-磷酸脱氢酶和谷胱甘肽的活性, 减少它们清除自由基的作用, 同时葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的抑制一方面导致血红蛋白巯基基团的氧化, 另一方面由于 Na^+/K^+ ATPase 泵受到抑制, 从而引起细胞膜通透性增加。铜对肌细胞的毒性导致横纹肌溶解, 并引起急性毒性, 肝小叶坏死, 肝细胞中的铜释放入血浆。血红蛋白尿、肌红蛋白尿和血容量下降等直接毒性将最终导致急性肾小管坏死^[46]。

145 4.2 慢性铜中毒

慢性铜中毒是因为猪长期摄取少量铜而引起, 是铜中毒常见的情况, 但是中毒症状是急性的, 是因为肝脏中的铜突然释放入血流所致。主要临床症状有黄疸、厌食、烦渴、血红蛋白尿, 并伴随血液中血红蛋白和谷胱甘肽浓度的急剧下降及铜浓度的大量增加和高铁血红蛋白的短暂性升高。

150 铜中毒时, 大批铜在肝脏中蓄积, 许多重要酶的活性受到抑制, 导致肝功能障碍, 甚至肝坏死, 使乳酸脱氢酶、谷草转氨酶 (GOT)、谷丙转氨酶 (GPT)、山梨醇脱氢酶、精氨酸酶及血浆胆红素含量升高。当肝铜蓄积到一定程度后, 便释放大批铜进入血液, 血铜浓度迅速提高并进入红细胞和排入尿液。红细胞中铜浓度不断升高, 可下降红细胞中谷胱甘肽的浓度, 使红细胞的脆性增长而发生血管内溶血。溶血时, 肾铜浓度升高, 肾小管被血红蛋白堵塞, 从而引起肾单位坏死、肾功能衰竭、血红蛋白尿, 甚至尿毒症。同时, 因为溶血时

155

释放出来的某些因子和缺氧，血浆肌酸酐磷酸酶浓度升高，骨骼肌受到损害。此外，血液中尿素和氨浓度增长，ATP 酶受到抑制，导致中枢神经系统受损。铜中毒的病猪常死于严重的溶血或尿毒症^[47]。

4.3 高铜的间接毒性作用

饲料中添加高铜还会对仔猪体内其它微量元素如锌、铁、钙、钼、硫及镉等的吸收利用产生一定的影响，如高铜会继发性地引起贫血(铁吸收下降)、肌肉营养不良(硒吸收下降)及生产受阻，繁殖障碍等等。其中与铜关系最密切的是锌和铁，研究表明，铁通过与铜竞争在肠道上的结合位点，从而降低铜的吸收效率。另外，微量元素铜、锌、铁间存在着复杂的拮抗作用，锌、铁过多会竞争性抑制铜酶而形成锌酶和铁酶。因此，在饲料中适量的补充锌和铁可以抑制铜中毒^[48,49]。

4.4 高铜促使猪肠道菌产生铜抗性

目前，高铜饲料作为一种高效、廉价、方便的促生长添加剂在养猪业中被广泛应用，在增加养殖效益的同时，随之而来的重金属选择性压力使猪肠内微生物产生重金属抗性，并可能同时产生抗菌药物耐药性，而这些抗性菌株及其携带的抗性基因在环境中传播、扩散，有可能通过食物链传递到人体内，对人类健康造成潜在威胁。

早在 1983 年，澳大利亚科学家首次在猪抗铜大肠杆菌中(180mg/kgCuSO₄ 饲养)发现编码抗铜基因的接合质粒 pRJ1004 (携带 *pcoABCDRE*)，该质粒转移到敏感菌 *E.coli*K-12 后可使接合子的抗铜性增加 5 倍^[50]。Hou^[51]的研究结果也证明了从澳大利亚的病猪粪便中分离到的抗铜大肠杆菌不仅具有 *pco* 基因，同时检测到链霉素抗性基因(*strA*, *strB*)和四环素抗性基因(*tetB*)。此外，Aarestrup 和 Hasman^[52,53,54]等报道从养猪场分离到抗铜的肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 带有抗铜基因 *tcrB*，且抗铜基因 *tcrB* 与抗糖肽类抗生素的基因簇 *vanA* 和抗大环内酯类抗生素的基因 *ermB* 位于同一个 175 kb 的接合质粒上。说明高铜饲养的选择性压力协同选择并维持了多重耐药性。

5 展望

在饲料中添加高剂量的铜具有加快畜禽生长的作用，并在一定程度上具有抗菌作用。然而，过量铜的长期添加必然导致多方面的问题。首先是畜禽自身的健康问题，以及畜产品中铜含量超标对人类健康的影响；其次，猪饲料中 90%的铜经粪便排出，造成土壤、水源、植被的严重污染；最后，过量铜的添加诱导猪源肠道菌产生铜抗性，并协同选择和维持抗菌药物的耐药性，从而导致抗菌药物耐药性的加剧。不仅如此，其抗性基因还能在环境中传播扩散，以食物链的形式传递给人类，对人类健康造成严重威胁。

因此，实际生产中，在追求经济效益的同时，畜牧工作者也要合理添加畜禽饲料中铜的量，严格按照我国全国饲料工业标准化委员会提出的《饲料中铜的允许量》(GB26419-2010)的规定执行。同时，我国有关部门应加大执法力度，严格按照标准对铜的使用量进行严格的制约和监督检测，并对所使用铜源的化学特性、作用机制、生物利用率和安全性实验进行综合评价，从源头上杜绝不符合标准的饲料进入市场。最后，研究部门也应加大力度研究、开发生物利用率高、安全性好的新铜源，并大力宣传、普及相关知识，使新型铜源得以推广。

[参考文献] (References)

- [1] Braude, R. Copper as a stimulant in pig feeding[J]. *World Rev. Anim. Prod.*, 1967, 3: 69-82
- 195 [2] Roof, M. D. and D. C. Maban. Effect of carbadox and various dietary copper levels for weanling swine[J]. *J. Anim. Sci.*, 1982, 55(5): 1109-1117
- [3] Cromwell, G., et al. Effects of source and level of copper on performance and liver copper stores in weanling pigs[J]. *Journal of animal science*, 1989, 67(11): 2996-3002
- [4] Armstrong, T., et al. Effect of dietary copper source (cupric citrate and cupric sulfate) and concentration on growth performance and fecal copper excretion in weanling pigs[J]. *Journal of animal science*, 2004, 82(4): 1234-1240
- 200 [5] Buntain, D. Death in pigs on a high copper diet[J]. *Vet. Rec.* 1951, 73: 707-713
- [6] O'Hara, P. J., Newman, A. P. and Jackson, R. Parakeratosis and copper poisoning in pigs fed a copper supplement[J]. *Aust. Vet. J.*, 1960, 36: 225-229
- [7] Ritchie, H., et al. Copper and zinc interrelationships in the pig[J]. *J. Nutr.* 1963, 79(2): 117-123
- 205 [8] Wallace, H. D., McCall, J. T., Bass, B. and Combs, G. E. High level copper for growing-finishing swine[J]. *J. Animal Sci.* 1960, 19: 1153-1163
- [9] Hart, E. B., Steenbock, J., Waddell, J., Elvehjem, C. A., Iron nutrition. VII. Copper is a supplement to iron for hemoglobin building in the rat[J]. *J. Biol. Chem.* 1928, 77, 797-812
- [10] World Health Organization, Cu. In: *Trace Elements in Human Nutrition and Health*[M]. World Health Organization, Geneva, 1996, 123-143
- 210 [11] Uauy, R., Olivares, M., Gonzalez, M., 1998. Essentiality of copper in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998, 67, 952-959
- [12] John W. Erdman, Jr., Ian A. MacDonald, Steven H. Zeisel. Copper. In: *Present Knowledge in Nutrition*, 10th ed[M]. ILSI Press, Washington, DC, 2012, 540-554
- 215 [13] Prohaska, J. R. and A. A. Gybina. Intracellular copper transport in mammals[J]. *J. Nutr.* 2004, 134(5): 1003-1006
- [14] Robinson, N. J., D. R. Winge. Copper metallochaperones[J]. *Biochemistry*. 2010, 79(1): 537-562
- [15] 王超曼, 程楠, 韩咏竹, 胡文彬. 细胞内铜转运系统的研究进展(综述)[J]. *安徽卫生职业技术学院学报*, 2013, 12(3): 78-79+81
- 220 [16] Braude, R., Some observations on the need for copper in the diet of fattening pigs[J]. *Journal of Agricultural Science*, 1945, 35(3): 163-167
- [17] Dove CR. The effect of adding copper and various fat sources to the diets of weanling swine on growth performance and serum fatty acid profiles[J]. *J. Anim. Sci.* 1993, 71: 2187-2219
- 225 [18] Edmonds CA, Izquierdo OA, Bark DH. Feed additive study with newly weanling pigs: efficacy of supplement copper, antibiotics and organic acids[J]. *J. Anim. Sci.* 1985, 60: 462-469
- [19] Stahly TS, Cromwell GL, Monegue HJ. Effects of the dietary inclusion of copper and (or) antibiotics on the performance of weanling pigs[J]. *J. Anim. Sci.* 1980, 51: 1347-1351
- [20] Zhou, W., et al. Stimulation of growth by intravenous injection of copper in weaning pigs[J]. *Journal of Animal Science*. 1994, 72(9): 2395-2403
- 230 [21] Burnell TW, Cromwell GL, Stahly TS. Effects of dried whey and copper sulfate on the growth responses to organic acid in diets for weanling pigs[J]. *J. Anim. Sci.* 1988, 66: 1100-1107
- [22] Fakler TM. Copper complexes improve nursery pig performance[J]. *Trace Miner Focus*. 1999, 5: 1-2
- [23] Stanley BG, Thomas WJ. Feeding responses to perifornical hypothalamic injection of neuropeptide Y in relation to circadian rhythms of eating behavior[J]. *Peptides*. 1993, 14: 475-81
- 235 [24] Gehlert DR. Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity[J]. *Neuropeptides*. 1999, 33: 329-338
- [25] Colmers WF, Wahlestedt C. The biology of neuropeptide Y and related peptides[M]. Totawa, NJ: Humana Press. 1993, 564
- [26] Williamson PS, Browning JD, Sullivan MJ. Neuropeptide Y fails to normalize food intake in zinc-deficient rats[J]. *Nutr. Neurosci.* 2002, 5: 19-25
- 240 [27] Rutkoski NJ, Fitch CA, Yeiser EC, Dodge J, Trombley PQ, Levenson CW. Regulation of neuropeptide Y mRNA and peptide concentrations by copper in rat olfactory bulb[J]. *Brain Res Mol Brain Res*. 1999, 65: 80-86
- [28] Li J, Yan L, Zheng X, et al. Effect of high dietary copper on weight gain and neuropeptide Y level in the hypothalamus of pigs[J]. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 2008, 22: 33-38
- 245 [29] Hill G M, Link J E, Meyer L, et al. Effect of vitamin E and selenium on iron utilization in neonatal pigs[J]. *J. Anim. Sci.* 1999, 77(7): 1762-1768
- [30] Kirchgessner M, Kreuzer M, Machmqler A, et al. Evidence for a High Efficiency of Bacterial Protein Synthesis in the Digestive Tract of Adult Sows Fed Supplements of Fibrous Feedstuffs[J]. *Animal Feed Science and Technology*, 1994, 46(3-4): 293-306
- 250 [31] Radecki SV, Ku PK, Bennink M R, et al. Effect of Dietary Copper on Intestinal Mucosa Enzyme Activity, Morphology, and Turn-over Rates in Weanling pigs[J]. *J. Anim. Sci.* 1992, 70(5): 1424-1431
- [32] Spencer GSG. Hormonal systems regulating growth[J]. *Livest. Prod. Sci.* 1985, 12: 31-46
- [33] Liu GW, Wang Z. Relationship between somatotrophic hormone axis and copper stimulated growth[J]. *Process in Veterinary education*. 2000, 21: 22-24
- 255 [34] Yang, W., et al. Effect of high dietary copper on somatostatin and growth hormone-releasing hormone levels in the hypothalamus of growing pigs[J]. *Biol. Trace Elem. Res.* 2011, 143(2): 893-900
- [35] Bala S, Lunney J K. Effect of copper deficiency on T cell mitogenic responsiveness and phenotypic profile of blood mononuclear cells from swine[J]. *J. Vet. Res.* 1993, 53(6): 1231-1235
- [36] Hopkins S G, Failla M L. Chronic intake of a marginally low copper diet impair in vitro of lymphocytes and

- neutrophils from male rats despite minimal impact on conventional indicators of copper status[J]. J Nutr.1995, 125(10):2658-2668
- 260 [37] 吴建设, 吊于明, 杨汉春. 日粮铜水平对肉仔鸡生长性能和免疫功能影响的研究[J] 畜牧兽医学报, 1999, 30: 414-42
- [38] 程忠刚, 林映才, 许梓荣. 高铜促生长机理综述[J]. 兽药与饲料添加剂. 2001, 6(3): 33-35
- 265 [39] Miller E R, D E Ullrey, D J Ellis, et al. Comparison of copper sulfate and a selected antibiotic for growing-finishing swine[J]. J Anim. sci. 1969, 29: 140-144
- [40] Lloyd L E, D E McDonald, E W Crampton. Fundamentals for nutrition (2nd Ed.) [M]. W H Freeman and Co. San Francisco, 1978, 253
- [41] Miller E R, H D Stoew, P K Ku, et al. Copper and zinc swine nutrition. In: National Feed ingredients Association Literature Review on Copper and Zinc in Animal Nutrition [Z]. National Feed ingredients Association, West Des Moines, IA, 1979
- 270 [42] Cromwell. Effects of copper, with and without ferrous sulfide, and antibiotics on the performance of pigs[J]. J. Anita. Sci. 1981, 52: 241-245
- [43] NRC. Nutrient Requirements of Swine (Tenth Revised Edition) [M]. National Academy Press, Washington, DC, 1998
- 275 [44] Jacela, J. Y., et al. Feed additives for swine: fact sheets-high dietary levels of copper and zinc for young pigs, and phytase[J]. Journal of Swine Health and Production, 2012, 18(2): 87-91
- [45] Reis, L., et al. Mineral element and heavy metal poisoning in animals[J]. J Med Med Sci. 2010, 1(12): 560~579
- [46] Chuttani, H., et al. Acute copper sulfate poisoning[J]. The American Journal of Medicine. 1965, 39(5): 849-854
- [47] Bremner, I. Heavy metal toxicities[J]. Quarterly reviews of biophysics. 1974, 7(01): 75-124
- 280 [48] Suttle, N. and C. Mills. Studies of the toxicity of copper to pigs[J]. British Journal of Nutrition. 1966, 20(02): 135-148
- [49] Gaetke, L. M. and C. K. Chow. Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients[J]. Toxicology, 2003, 189(1): 147-163
- [50] TETAZ T J, LUKE R K. Plasmid-controlled resistance to copper in Escherichia coli[J]. Bacteriol. 1983, 154: 1263-1268
- 285 [51] Hou C. Bacterial resistance to copper, zinc and antibiotic amongst Escherichia coli and other bacteria isolated from a large commercial piggery[D]. Melbourne: a Trobe University, 2006, 83-99
- [52] AARESTRUP F M, Hasman H, Jensen L B, et al. Antimicrobial resistance among enterococci from pigs in three European countries[J]. Appl Environ Microbiol. 2002, 68: 4127-429
- 290 [53] AARESTRUP F M. Characterization of glycopeptide-resistant Enterococcus faecium (GRE) from broilers and pigs in Denmark: genetic evidence that persistence of GRE in pig herds is associated with coselection by resistance to macrolides[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2000, 38: 2774-2777
- [54] HASMAN H, AARESTRUP F M. Relationship between copper, glycopeptide, and macrolide resistance among Enterococcus faecium strains isolated from pigs in Denmark between 1997 and 2003[J]. Antimicrob Agents Chemother. 2005, 49: 454-456
- 295 [55] 陈贵英, 李维, 曾礼华等. 不同铜源对鸡、猪和羊相关生物性状影响的研究进展[J]. 生物学通报. 2013, 48(8): 4-7