

养殖鱼类脂肪肝成因及相关思考

杜震宇*

(华东师范大学生命科学学院,水生动物营养与环境健康实验室,上海 200241)

摘要: 养殖鱼类脂肪肝病,是困扰水产养殖业多年的广发性病害,虽经多年研究和防治实践,至今尚不能得到根本遏制。本文回顾了近年来在养殖鱼类脂肪肝研究领域的重要研究成果,从营养和饲料、养殖环境、鱼类生理特性、物种差异和遗传变异等 5 个方面系统总结了导致养殖鱼类肝脏脂肪过量累积的原因。在综述已有成果的基础上,分析了当前鱼类脂肪肝研究和防治实践中存在的可能误区,并结合自身多年在鱼类、哺乳动物和人类脂肪肝研究中的成果和经验,探讨了养殖鱼类脂肪肝发生的生物学机制,提出了“营养型脂肪肝”与“氧化型脂肪肝”的区分标准,揭示了当前鱼类脂肪肝防治的复杂性和困难性,并对今后鱼类脂肪肝研究和防治实践提出了具体的研究方向和防治策略。

关键词: 养殖鱼类;脂肪肝;营养饲料;养殖环境;氧化应激;脂毒性

中图分类号: S 963

文献标志码: A

鱼类脂肪肝,更准确地说,是一种描述以超过鱼类正常肝脂含量的过量肝脂积累为特征的生理性现象以及相关的代谢性疾病的统称。根据肝脂积累所导致的生理性或病理性后果,鱼类脂肪肝实际上应分为“脂肪肝”和“脂肪肝病”两种含义不同的表述方式。鱼类脂肪肝病,是当前世界,尤其是中国的人工养殖鱼类中常见的营养性疾病。自 20 世纪中后期,水产养殖业获得高速发展始,养殖鱼类的脂肪肝病症状就在全世界各水产养殖大国的几乎所有主养鱼类中出现,并对水产养殖业和市场消费者造成相当大的负面影响。

简单地说,养殖鱼类脂肪肝病的危害可归纳为以下 4 个方面:①降低生长性能和饲料利用效率,增加养殖成本;②降低免疫力和应激耐受性,增加对病害的敏感性和死亡率;③降低产品的感官品质,影响产品销售;④间接导致抗生素等药物的滥用,影响食用安全性。

多年来,水产科研工作者与企业的研发部门对养殖鱼类的脂肪肝现象进行了大量的实验室研

究和生产性实验,发表了大量相关的学术论文,也研发了相当数量的“保肝护肝”的商业化产品,并在生产实际中广泛应用。但是,时至今日,脂肪肝病症状仍然在各主要养殖鱼类中频繁出现。因此,对于养殖鱼类“脂肪肝”症状的成因分析和防治策略,已经成为困扰水产养殖业的实际问题之一。

目前,无论是学术界还是产业界,对于鱼类脂肪肝的研究基本集中在鱼类营养和饲料领域,而绝大部分的学术论文和商业产品也基本是从营养和饲料的角度对鱼类脂肪肝的发生和防治进行讨论和研发。但是,事实上,当前养殖鱼类的所谓“脂肪肝”,决不是一个单纯的营养或者饲料的问题,而是一个多因素综合作用、并且包含人类意志和自然规律深刻矛盾的复杂问题。

1 养殖鱼类脂肪肝的复杂成因

就目前的研究成果和养殖实际情况而言,当前养殖鱼类多发的脂肪肝病,或者说发生严重的

收稿日期:2014-06-27 修回日期:2014-07-31

资助项目:国家“九七三”重点基础研究发展计划(2014CB138603);国家自然科学基金(31272676/C190401);上海自然科学基金(12ZR4008800)

通信作者:杜震宇, E-mail: zydu@bio.ecnu.edu.cn

<http://www.scxuebao.cn>

肝脏脂肪沉积的原因存在多方面,笔者总结了目前已知的一些影响养殖鱼类肝脏脂肪积累的主要因素(图 1),而其中的某些因素则至今仍较少为人所关注和重视。

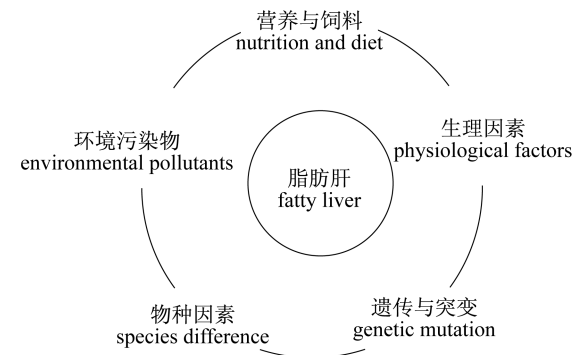


图 1 养殖鱼类脂肪肝的主要成因

Fig. 1 Main causes of fatty liver in farmed fish

1.1 营养与饲料因素

毫无疑问,不平衡的营养素搭配或者质量低劣的饲料是导致绝大部分养殖鱼类脂肪肝发生的首要因素。根据其诱发脂肪肝的原理不同,又可大致分为以下几种类型:

过高的能量摄入 出于对养殖品种快速生长的生产性需求,在较短时间内给予养殖对象以过高的能量饲喂量,是养殖鱼类出现脂肪肝的常见原因。一般而言,过高的能量摄入一方面来自过高的投喂量,另一方面则来自能量偏高的饲料。在实验室养殖的草鱼 (*Ctenopharyngodon idella*) 幼鱼中,将投喂率从 1% 提高到 3.5%,就能导致其肝脏脂肪含量由 4% 上升至 15% (湿重) 左右^[1]。类似地,在斑马鱼 (*Brachydanio rerio*) 中,过高的投喂量也被证明是诱发鱼类脂肪肝的主要诱因^[2]。

与过量投喂类似,提高饲料的能量密度,从而在短期内有效提高养殖品种的生长速度,往往也是实际生产中常见的做法。由于鱼类对糖类的天生不耐受性,过量地在饲料中增加碳水化合物的比例,非但不能提高鱼类的生长速度,反而可能促进鱼类将糖类向脂类转化,从而在肝脏等各组织中积累大量脂肪^[3]。也正是因为鱼类对于糖类的利用率低,国内外一些研究机构和饲料企业转通过提高鱼类饲料中的脂肪含量以发挥“蛋白质节约效应”,从而促使鱼类快速生长^[4]。然而,相当多的研究表明,并不是所有鱼类都能适应高

脂饲料。在很多鱼类中,高脂饲料,或许能在短期内促使鱼类快速生长,但是这种快速生长,却是以脂肪在体内,尤其是肝脏内大量积累,从而对鱼体造成长期的代谢损伤为代价的^[5-6]。除了糖类和脂肪之外,蛋白质也是一种能量营养素,虽然由于蛋白源高昂的成本使得在实际生产中很少出现蛋白质添加过量的现象,但是实验室研究已经证明,过高的饲料蛋白极易在多种鱼类中诱发严重的脂肪肝^[7]。

必需营养素缺乏 在一些鱼类中,某些必需营养素的缺乏,往往导致过量的肝脏脂肪沉积。这类与脂肪肝密切相关的必需营养素,往往是脂类代谢中的关键活性物质、或者是此类物质的合成前体、或者为此类物质的合成提供活性因子。大量研究表明,很多维生素或者维生素类物质的缺乏都会造成肝脏的脂肪积累。以胆碱为例,由于胆碱参与磷脂酰胆碱的合成以及活性甲基的转移和供给,其在脂蛋白合成、肝脏胆汁酸的形成和脂肪的转运中都起到重要作用,因而饲料胆碱的缺乏将导致肝脏脂肪无法转运,从而在多种养殖鱼类中造成严重的脂肪肝^[8]。还有,一些承担体内甲基供体和磷脂合成的维生素,比如叶酸以及维生素 B₁₂ 等,它们在饲料中的缺乏将直接导致脂肪转运的失衡,诱导脂肪肝。此外,一些必需氨基酸的缺乏也与鱼类脂肪肝的发生密切相关,如饲料中蛋氨酸的缺乏除了导致甲基供应减少外,还导致体内牛磺酸减少和胆汁酸合成下降,干扰脂肪转运,增加脂肪合成和沉积,从而在鱼类中诱发脂肪肝症状^[9]。类似地,饲料中磷脂的缺乏、高度不饱和脂肪酸的缺乏,都将严重干扰养殖鱼类的脂肪代谢,从而造成肝脏脂肪的大量沉积^[10-11]。

外源性与内源性过氧化 饲料或者饲料原料,尤其是油脂的氧化程度,是评判饲料质量优劣的重要指标。然而,在生产实践中,由于饲料或者饲料原料的采购、运输和存储不当,饲料过氧化的现象仍然非常突出,尤其会出现在高油脂的饲料中。不少研究已经表明,氧化油脂对水生动物有着极大的危害。在大部分养殖鱼类,尤其是肉食性鱼类中,氧化油脂极易引起鱼类的肝脏纤维化、肝功能损伤,甚至出现肝坏死^[12]。正因为如此,对于饲料原料和饲料的过氧化程度控制,已经成为大部分饲料企业品控部门的重要任务。由于饲

料和饲料原料的过氧化,发生在进入鱼类体内之前,因此,笔者将这类由氧化饲料所导致的脂肪肝称之为外源性氧化型脂肪肝。

与外源性氧化型脂肪肝相比,内源性氧化型脂肪肝至今仍没有引起很多业界人士的注意。事实上,包括笔者在内的一些国内外研究者已经发现,在鱼类饲料中加入高含量的新鲜鱼油,即使饲料本身并没有发生氧化现象,在经过一定时间的喂养后,鱼类也会出现类似外源性氧化型脂肪肝的症状^[13]。究其原因,一是因为鱼类往往不能充分分解不饱和度较高的脂肪酸,因而使得这些不饱和度较高的脂肪酸贮留于体内组织中,在体内发生过氧化^[14-15];二是负责分解高度不饱和脂肪酸的细胞器,如过氧化物酶体,在被激活分解这些不饱和程度较高的脂肪酸时,本身也会产生较多的自由基,从而使得内环境的过氧化压力增加^[16]。另外,在哺乳动物中的研究已经表明,很多环境、毒素和病害的应激,往往都能增加体内的自由基浓度^[17-18],从而引起内源性氧化,造成类似外源性氧化饲料所导致的脂肪肝现象。

饲料毒素的影响 已经有证据表明,各种不同类型的饲料毒素,是诱发养殖鱼类脂肪肝病的重要原因。研究表明,植物性原料中含有的一些有毒抗营养因子,如棉酚、糖苷等,以及劣质饲料中所含有的高亚硝酸盐、醛类、酮类等毒素,在摄入过多时,极易导致鱼类肝脏损伤,破坏肝脏正常代谢^[19],从而进一步导致肝脏脂肪积累。此外,当前在饲料中普遍存在的霉菌毒素,尤其是黄曲霉素,亦是鱼类脂肪肝的可能诱因^[20-21]。与营养性脂肪肝的形成机制有所不同,这些由饲料毒素引起的脂肪肝,往往是毒素首先破坏肝脏正常细胞的结构和功能,进而导致脂肪分解和转运受阻以后的病理表现,而这种器质性的病变往往很难恢复。

1.2 环境因素

与营养和饲料因素相比,养殖水体环境对养殖鱼类脂肪肝的发生长期以来没有得到人们的足够重视。事实上,近年来的研究已经表明,养殖水体环境,尤其是日益严重的养殖水体污染,也是养殖鱼类脂肪肝发生的重要诱因。从当前国内的水体污染总体情况看,人们不得不面对大量养殖水体已经被各种污染物所污染的现实。根据污染物的性质,目前养殖水体的污染物大致可以分为重

金属和有机污染物两大类。

重金属污染诱发鱼类脂肪肝 大量研究表明,多种重金属,如镉、汞、铅等都可以通过对细胞的毒理效应破坏细胞的正常功能,从而使得代谢失衡,造成脂肪在组织、尤其是肝脏中的大量沉积^[22-23]。另外,最近研究者也发现,镉可以通过干扰细胞色素传递链上的蛋白复合物 I、II 和 III,降低脂肪分解供能效率,从而诱导脂肪在鱼类组织中的积累^[22]。重金属还经常具有与锌、钙等营养性矿物元素协同作用并放大其毒性效应的性质^[24],这也使得重金属的代谢毒性效应更为复杂化。值得一提的是,最近的研究显示,来自环境和饲料中的铜在鱼类脂肪肝的发生过程中可能起到重要的作用^[25-27]。铜的特殊性在于,与其他重金属相比,铜能够特异性地积蓄在鱼类肝脏之中,早期研究数据显示,铜在鱼类肝脏中的浓缩率远远超过镉、汞等传统重金属^[28]。由于铜本身也是包括鱼类在内的大部分水产动物的无机营养素,饲料中铜缺乏会对鱼类本身的正常生长造成影响,因此铜,是养殖鱼类配合饲料中不可或缺的元素。当前水体环境中,铜污染日益严重,而很多饲料原料本身就存在铜超标的问题,考虑到铜在鱼类肝脏中的特异性积蓄特性,铜对养殖鱼类肝脏脂肪肝的诱发作用可能具有相当大的普遍性和隐蔽性,值得进一步研究。

有机污染物诱导鱼类脂肪肝 20 世纪末,人类对于有机污染物的研究仍主要集中于其对自然环境的生态毒理和对人类的健康毒理效应。自 21 世纪以来,研究者们逐渐认识到有机污染物,包括 DDT、PCB 等持久性有机污染物 (POPs) 与双酚 A 等环境雌激素能够通过对动物代谢和内分泌系统的干扰,诱导动物产生糖尿病、肥胖等代谢性疾病^[29-30]。在鱼类中,目前相关的针对性研究并不多,但是从已有的零星报道中,已可发现有机污染物对鱼类的慢性暴露,能够干扰脂肪代谢,导致脂肪在鱼类肝脏中进行积累^[31-32]。考虑到当前有机污染物已经分布于大部分养殖水域,尤其富集于近岸出海口附近,有机污染物对于养殖鱼类脂肪肝的影响不可忽视。然而,有机污染物的种类、剂量与暴露方式对于鱼类脂肪代谢的影响与相关机制仍极少为人所知,亟待开展相应的研究。

新型污染物对养殖鱼类脂肪肝发生的潜在影

响 近年来,随着工农业生产的进步,新化合物、新材料、新工艺的大量快速出现和应用,又使得大量尚未进行广泛研究、目前尚无法律法规约束的污染物越来越多地出现在各地水域中。这些污染物主要包括人用/兽用药物、全氟有机化合物、消毒副产品、油品添加剂、溴化助燃剂以及人造纳米材料等,统称为新型污染物^[33]。虽然这些污染物对鱼类脂肪肝的诱导效应研究尚未真正开展,但是某些新型污染物所具有的一些特殊性质,使其完全有可能成为养殖鱼类脂肪肝发生的重要原因之一。比如纳米材料的广泛使用,使得纳米金属粒子在水体中的污染情况日益严重,而已有的一些研究表明,纳米粒子除了自身的生态毒理效应外^[34],还具有放大其他有毒元素对鱼类代谢毒性的作用^[35-36]。目前,对于新型污染物对养殖鱼类的生态毒理、环境毒理和代谢毒理效应的了解极少,亟待开展相关的研究。

1.3 生理因素

和其他动物甚至人类一样,鱼类自身的天然生理因素和行为习性也与能量代谢息息相关,不同的生理状况对机体的能量利用和肝脏脂肪沉积都有着很大的影响。一般而言,鱼龄和性别是影响鱼类肝脏脂肪沉积的重要影响因子,但是相关研究极少。在大比目鱼(*Hippoglossus hippoglossus*)中的研究表明,800 g 鱼的肝脏脂肪含量显著高于 50 g 的幼鱼,但是鱼龄较大的鱼的肝脂积累对于饲料能量变化并不敏感,而幼鱼的肝脂积累则较易受到饲料能量变化的影响^[37]。对斑马鱼的研究表明,雌性斑马鱼的肝脏往往比雄鱼肝脏更大,并积累更多的甘油三酯^[38]。虽然在这方面的研究数量很少,但是已足以提示养殖鱼类的脂肪肝发生,很可能也与所养鱼类的生理状况有密切关系。

1.4 物种因素

通过多年的研究和实践,事实上人们已经发现养殖鱼类的脂肪肝发生还往往具有一定的物种特异性。由于不同的鱼类对饲料营养素和能量的响应不同、对毒素和环境的耐受性不同,造成不同鱼种对于诱发脂肪肝的因素的敏感度和耐受度也有很大差别。如欧洲鲈(*Dicentrarchus labrax*)和金头鲷(*Sparus auratus*),前者天生就具有比后者更高的肝脏脂肪含量,即使在投喂同样的配合饲料后,欧洲鲈的肝脏脂肪沉积程度也远远超过金

头鲷^[39]。此外,一些鱼类的肝脏即为其主要的能量贮存器官,即使在自然条件下,其肝脏脂肪含量也可超过 50%,如黑线鳕(*Melanogrammus aeglefinus*)等^[40]。另外,还有一些鱼类具备很强的对某些环境毒素的耐受性和解毒效率,因而较其他鱼类而言,这些鱼类往往较少出现由于环境毒素破坏细胞功能所造成的脂代谢紊乱和脂肪肝^[41]。因此,养殖对象与脂肪肝的发生有密切的联系,虽然人们在实际养殖中已经总结出一些易患脂肪肝病的养殖种类,但是尚无人就此开展有针对性的研究。

1.5 遗传与突变因素

与脂肪肝的其他诱发因子相比,鱼类的遗传与突变因素与脂肪肝的关系是隐蔽而更少为人所关注的。相关的实验室研究表明,在某些基因出现突变或者缺失后,鱼类就会出现典型的脂肪肝症状^[42]。虽然在实际养殖过程中,至今尚无人考虑和研究养殖鱼类易患脂肪肝是否与可遗传的基因突变和缺失有关,但是考虑到国内养殖环境中存在着诸多易导致养殖鱼类在繁育过程中出现随机基因变异的因素,这种可能性的存在并不能排除。

2 对养殖鱼类脂肪肝的思考

2.1 养殖鱼类脂肪肝的鉴别与发生机制

鱼类脂肪肝的鉴定 传统上,人们对脂肪肝的认识,往往侧重于表观描述。多用肝脏色泽、组织学切片和肝脂含量来判断养殖鱼类是否患脂肪肝。但是,由于脂肪肝或者脂肪肝病在养殖鱼类尚没有获得公认的客观标准,因此,严格地说,在当前的鱼类养殖中,脂肪肝更多地仍是一种对表观现象的通俗名称,并不具有真正的学术意义。因此,在判断某种养殖鱼类是否患有脂肪肝或者脂肪肝病时,往往不能只凭借其肝体比、肝脏色泽、肝脏脂肪含量和肝脏组织学特征来下定论,还要辅以其他的生化甚至分子标记来进行综合判断。因此,本研究认为,在当前的鱼类脂肪肝的研究中,通过对各种主养鱼类的系统研究比较,确立不同养殖鱼类脂肪肝和脂肪肝病的判断标准,是最为紧迫需要开展的研究。

营养型脂肪肝与非营养型脂肪肝 由于鱼类脂肪肝的成因复杂,在实践中形成的脂肪肝表观症状也各不相同。在实验室和实际养殖中,经

常出现传统判断依据与实际生理病症不吻合的情况。事实上,判断脂肪肝对养殖鱼类的影响,并不能完全根据肝脂积累总量和组织学切片来判断,真正影响鱼类生理表现的,是潜藏在脂肪肝表象背后的真正成因。

近年来,在高等动物脂肪肝研究中获得了诸多重要的成果,尤其重要的是脂肪肝“两阶段”(two-hit)发展理论的提出^[43],以及对氧化应激在大部分脂肪肝病发生发展过程中的决定性地位的确定^[44]。综合哺乳动物脂肪肝发生机制与养殖鱼类的实际情况,笔者认为,大部分养殖鱼类的脂肪肝从产生机制上可分为纯营养型脂肪肝与非营养型脂肪肝两大类。在非营养型脂肪肝中,又以氧化型脂肪肝为最典型的类型。营养型脂肪肝的形成往往源自饲料能量过剩或营养素配比不平衡,其生理表现就是传统意义上的典型脂肪肝症状,包括肝体比增加、肝色苍白、脂肪浸润、脂滴增多、细胞核偏移等。然而,基于过氧化应激所造成的脂肪肝则并非有如此典型的症状。多项鱼类摄食氧化鱼油或者不饱和脂肪酸较高的纯化鱼油所得的结果表明,在氧化型脂肪肝中,其肝体比、肝脏脂肪含量往往并不显著增加,只在肝脏的局部表现出苍白和细胞脂肪浸润的特点,但是其肝脏纤维化程度大大加深,胶原蛋白含量上升,多种细胞生理功能受到相应的破坏。当前的研究也已经表明,很多造成鱼类脂肪肝的外源因素,包括环境因素、饲料毒素等,其最终破坏肝脏功能的主要途径是通过诱导体内形成过氧化环境,导致自由基浓度升高,从而干扰脂类代谢、破坏细胞功能,最终形成脂肪肝。根据物质发生过氧化的场所不同,笔者将由于摄入在体外已经被氧化的食物而造成体内过氧化应激导致的脂肪肝,定义为外源性氧化型脂肪肝;而将由于各种因素使得过氧化反应在鱼体内发生而造成组织过氧化损伤导致的脂肪肝,定义为内源性氧化型脂肪肝。

在哺乳动物的新近研究表明,单纯的营养型脂肪肝在后期,由于体内的游离脂肪酸含量长期超过机体的代谢能力,也会诱导体内的氧化应激环境,造成脂毒性(lipotoxicity),使得营养型脂肪肝向肝脏纤维化和肝坏死转变。在此,必须要阐明,营养型脂肪肝病与氧化型脂肪肝病的最大区别在于肝脂积累和氧化应激的发生顺序不同。前者是脂肪积累在先,之后再导致体内的氧化应激,

造成生理性损伤;而后者是氧化应激首先在体内发生,损伤细胞生理代谢功能,从而导致脂肪积累。为明晰两种脂肪肝的异同,笔者将两种脂肪肝的生理表现异同和相互关系总结于表1和图2中。

表1 营养型与氧化型脂肪肝的表型比较
Tab.1 Comparison of phenotypes between nutritional fatty liver and oxidative fatty liver

	纯营养性脂肪肝 nutritional fatty liver	氧化型脂肪肝 oxidative fatty liver
肝脏大小 liver size	变大	往往萎缩
肝体比 hepatosomatic index	升高	不变甚至降低
肝脏总脂肪 liver lipid content	增加	不变甚至减低
肝脏细胞脂滴 hepatic lipid droplets	脂滴增加变大	脂滴增加变大、细胞结构受损
肝脏纤维化 hepatic fibrosis	纤维化程度较轻	纤维化程度严重
肝脏维生素含量 liver vitamin content	正常或略有降低	急剧下降
肝功能 liver functions	正常或者略有受损	严重受损
恢复性 recovery	初期和中期可恢复	不可恢复

虽然在实验室研究和生产实践中,典型的营养型脂肪肝和氧化型脂肪肝都会普遍发生,但是在实践中往往也出现饲料配比不平衡和氧化应激因子同时存在,从而造成复合型的脂肪肝症状,大大加剧了对鱼类健康的损伤。同时,在此种复合型脂肪肝病的发生过程中,脂肪积累和氧化应激反应往往没有明确的先后顺序关系,甚至可能同时发生。笔者近年建立的草鱼复合型脂肪肝模型^[13],基本总结了这类脂肪肝的产生和发展过程(图3)。

2.2 养殖鱼类脂肪肝发生的必然性思考

必须要指出的是,不管是何种类型的养殖鱼类脂肪肝,其根源都是养殖鱼类机体代谢失衡的生理或病理表现,也是现有的鱼类生理机制无法适应外界对其施加的强制影响的必然后果。客观地来说,人类就是当前对于养殖鱼类施加外源影响最大的因素,而以集约化养殖、高效人工配合饲料为标志的现代水产养殖模式本身就是对养殖鱼类最大的外源强制影响。作为人类日益依赖的动物性食物,人类对食用鱼类的需求越来越大,这使得人们在今后很长一段时期内,将始终以促进养

殖鱼类的快速生长、增加有限养殖空间内的养殖密度和扩大养殖规模作为发展水产养殖的主要内容。在这样的前提下,人类必然要求养殖鱼类摄食超过自然摄食能量水平的高效人工配合饲料,并生活在比自然环境窄小的水域中,以获得超过自然水平的高生长率和高产量。如果再考虑到国内客观存在的养殖环境的恶化、饲料原料的品质波动,以及养殖技术和养殖观念的落后等消极因素,养殖鱼类客观上始终处于一种被人为制造的多重应激状态中。这就是导致养殖鱼类能量摄入过剩、体内过氧化严重,从而诱发脂肪肝的最根本原因。

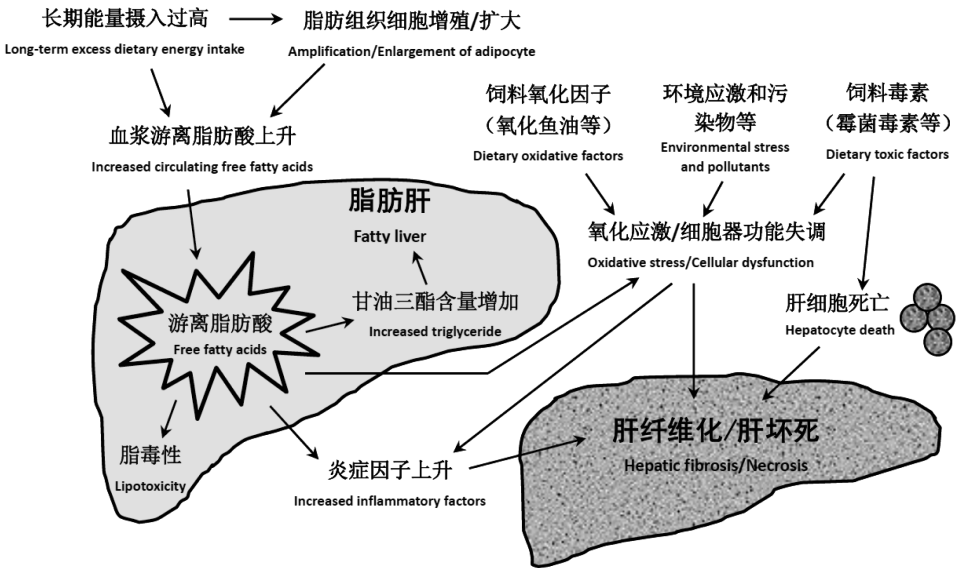


图 2 养殖鱼类不同类型脂肪肝的发生机制与转化

Fig.2 Development and transformation of different stages of fatty liver in farmed fish

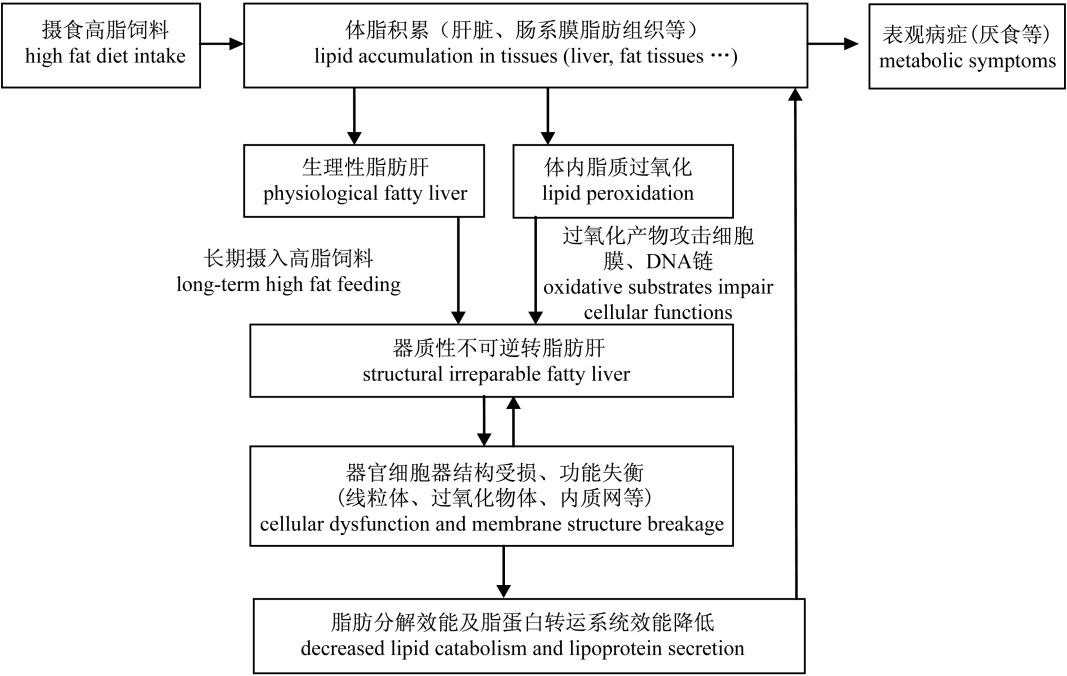


图 3 长期摄食高浓度多不饱和脂肪酸饲料的草鱼脂肪肝发生模型

Fig.3 Hepatic model in grass carp fed high fat diet containing excess PUFA

鱼类通过亿万年进化才形成了适应当前自然环境的生理机制,而人类的现代养殖模式诞生至今尚不足百年,理论上鱼类是很难在如此短的时间内进化出适应人类现代水产养殖模式的生物学机制的。所以,笔者认为,在通过现代生物技术彻底改造养殖鱼类代谢生理功能以适应当代养殖模式的研发策略被认可和推广之前,在环境污染和养殖水环境得到彻底改善之前,在养殖技术和饲料配方技术得到充分完善并推广之前,按照当前鱼类的基因结构和生理特性,养殖鱼类脂肪肝频发、高发和易发的现状,将会在今后很长一段时间内存在。从根源上,这已不再是一个单纯的水产学或者生物学的问题,而是一个人类的索求与大自然规律发生矛盾和冲突,拷问人类自身未来往何处去的哲学问题。

2.3 对待养殖鱼类脂肪肝现象的正确态度

脂肪肝并不完全是病症 当前,在很多产业界人士和初涉学界的学生中,仍然存在着“脂肪肝就是一种病症”的观点。事实上,必须要明晰,无论是在哺乳动物还是鱼类中,脂肪肝的产生,尤其是营养型脂肪肝的发生,是机体应对短期能量过剩或者营养素不平衡所采取的生理性应对策略。新近的研究表明,如果机体在能量过剩时,无法尽可能地将游离脂肪酸酯化为稳定的甘油三酯并进行储存,那么在体内过高浓度的游离脂肪酸将造成相当大的脂毒性,造成更严重的健康威胁^[45]。在很多情况下,单纯的营养型脂肪肝并不影响动物的生理功能,只要提前发现,通过对饲料配方或者投饲策略的调整,营养型脂肪肝会得到很快缓解。但是,氧化型脂肪肝是基于细胞功能受损而导致的,则必然是“有病在先”,而随后形成的脂肪肝则更加剧了机体的损伤。因此,在研判某种养殖鱼类常发的脂肪肝现象是否需要进行人为干预或治疗时,必须要首先查明此种脂肪肝现象的成因,才能采取正确的措施进行干预。

不能苛求在当前简单解决脂肪肝 如前所述,养殖鱼类脂肪肝的问题,既具有生物成因上的复杂性、外界环境中的不可控性,又具有人类主观愿望与自然规律发生冲突的不可避免性。在这样的产量需求压力大、水环境污染加剧、鱼类生理机制尚未得到充分阐明的时代,要想普遍解决养殖鱼类的脂肪肝问题,几乎是不可能达到的任务。因此,学界和产业界必须对养殖鱼类脂肪肝问题

的复杂性、困难性和必然性有一个基本而清晰的认识,只有了解到这一问题的本质所在,才不至于在产品开发 and 科研方向上陷入简单化的错误思路。换句话说,单纯的某一种产品的开发、某一种酶活性的上调甚至某一个基因的改良,是很难在解决养殖鱼类脂肪肝问题上做出重大贡献的。

尽可能地缓解与预防严重的脂肪肝症状所应采取的对策 当然,认识到养殖鱼类脂肪肝问题的复杂性、困难性和必然性,并不意味着我们从此对养殖鱼类的脂肪肝现象束手无策或者放任不管。如同任何人类重大疾病一样,提前发现、积极干预,无疑是能对养殖鱼类脂肪肝的发生发展起到缓解和预防的作用,在某些局部环境中,甚至能够完全治愈脂肪肝病。在此,笔者提出几条有助于预防与缓解养殖鱼类严重脂肪肝症状的对策与研究方向:

① 开展对于不同养殖鱼类不同类型脂肪肝的脂肪积累进程和相应生理表现的研究,确定不同养殖鱼类不同类型脂肪肝的各个发展阶段标准;

② 开展不同养殖鱼类不同类型不同阶段脂肪肝的生物标志(biomarker)系统研究,建立从宏观到微观的生物标志判断系统;

③ 开展鱼类脂肪代谢机制研究,明确脂肪沉积、分解的各个关键步骤、关键基因、关键蛋白和相应的调控机制,为今后对养殖品种进行物种改造提供完整而基础的数据;

④ 养殖过程中勤于观察与诊断,尽可能掌握养殖鱼类的脂肪积蓄动态,并在以上科研成果的支持下,判断正确成因,以求在脂肪肝早期进行相应的人为干预;

⑤ 遵循学术成果,设计并使用营养素相对均衡、符合养殖对象营养要求的高效配合饲料;

⑥ 控制原料和饲料的质量,避免原料和饲料在生产、运输和存储中发生变质;

⑦ 探索更合理的养殖技术,避免养殖鱼类在养殖各个环节受到环境和病害的应激;

⑧ 开展在不同应激条件下利用各类抗氧化制剂对养殖鱼类脂肪肝进行预防和缓解的实验室研究和产业实践。

3 结语

养殖鱼类的脂肪肝现象是机体受到多因素共

同作用后的表观体现,类似于当前普遍存在于发达国家都市人群的代谢综合征。养殖鱼类脂肪肝的产生背景复杂多变,并伴随着人类意志与自然规律发生冲突的深刻矛盾。尽管在短期内很难解决养殖鱼类的脂肪肝问题,但是从长远看,从推广环保理念、改善水体质量、更深入地了解鱼类代谢机制各方面入手,形成绿色养殖模式、研发绿色环保饲料、建设绿色水产产业链,才是缓解和预防养殖鱼类脂肪肝的正确方向。

参考文献:

- [1] Du Z Y, Liu Y J, Tian L X, *et al.* The influence of feeding rate on growth, feed efficiency and body composition of juvenile grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) [J]. *Aquaculture International*, 2006, 14 (3) : 247 – 257.
- [2] Tainaka T, Shimada Y, Kuroyanagi J, *et al.* Transcriptome analysis of anti-fatty liver action by Campari tomato using a zebrafish diet-induced obesity model [J]. *Nutrition and Metabolism*, 2011, 8 (1) : 88.
- [3] Hemre G I, Mommsen T P, Krogdahl A, *et al.* Carbohydrates in fish nutrition: effects on growth, glucose metabolism and hepatic enzymes [J]. *Aquaculture Nutrition*, 2002, 8 (3) : 175 – 194.
- [4] Watanabe T. Lipid nutrition in fish [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 1982, 73 (1) : 3 – 15.
- [5] Dos Santos J, Burkow I C, Jobling M, *et al.* Patterns of growth and lipid deposition in cod, *Gadus morhua* L., fed natural prey and fish-based feeds [J]. *Aquaculture*, 1993, 110 (2) : 173 – 189.
- [6] Rueda-Jasso R, Conceicao L E C, Dias J, *et al.* Effect of dietary non-protein energy levels on condition and oxidative status of Senegalese sole (*Solea senegalensis*) juveniles [J]. *Aquaculture*, 2004, 231 (3) : 417 – 433.
- [7] Lin D, Mao Y Q, Cai F S. Nutritional lipid liver disease of grass carp *Ctenopharyngodon idellus* (C. et V.) [J]. *Chinese Journal of Oceanology and Limnology*, 1990, 8 (4) : 363 – 373.
- [8] Tocher D R, Bendiksen E R, Campbell P J, *et al.* The role of phospholipids in nutrition and metabolism of teleost fish [J]. *Aquaculture*, 2008, 280 (1) : 21 – 34.
- [9] Espe M, Rathore R M, Du Z Y, *et al.* Methionine limitation results in increased hepatic FAS activity, higher liver 18:1 to 18:0 fatty acid ratio and hepatic TAG accumulation in Atlantic salmon, *Salmo salar* [J]. *Amino Acids*, 2010, 39 (2) : 449 – 460.
- [10] Salhi M, Hernández-Cruz C M, Bessonart M, *et al.* Effect of different dietary polar lipid levels and different n-3 HUFA content in polar lipids on gut and liver histological structure of gilthead seabream (*Sparus aurata*) larvae [J]. *Aquaculture*, 1999, 179 (2) : 253 – 263.
- [11] Bransden M P, Cobcroft J M, Battaglene S C, *et al.* Dietary 22:6n-3 alters gut and liver structure and behaviour in larval striped trumpeter (*Latris lineata*) [J]. *Aquaculture*, 2005, 248 (2) : 275 – 285.
- [12] Chen Y J, Liu Y J, Yang H J, *et al.* Effect of dietary oxidized fish oil on growth performance, body composition, antioxidant defence mechanism and liver histology of juvenile largemouth bass *Micropterus salmoides* [J]. *Aquaculture Nutrition*, 2012, 18 (3) : 321 – 331.
- [13] Du Z Y, Clouet P, Huang L M, *et al.* Utilization of different dietary lipid sources at high level in herbivorous grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) : mechanism related to hepatic fatty acid oxidation [J]. *Aquaculture Nutrition*, 2008, 14 (1) : 77 – 92.
- [14] Du Z Y, Clouet P, Degrae P, *et al.* Hypolipidaemic effects of fenofibrate and fasting in the herbivorous grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) fed a high-fat diet [J]. *British Journal of Nutrition*, 2008, 100 (6) : 1200 – 1212.
- [15] Todorčević M, Kjaer M A, Djaković N, Vegusdal A, *et al.* N-3HUFAs affect fat deposition, susceptibility to oxidative stress, and apoptosis in Atlantic salmon visceral adipose tissue [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 2009, 152 (2) : 135 – 143.
- [16] Du Z Y, Ma T, Liaset B, *et al.* Dietary eicosapentaenoic acid supplementation accentuates hepatic triglyceride accumulation in mice with impaired fatty acid oxidation capacity [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013, 1831 (2) : 291 – 299.
- [17] Sakaguchi S, Takahashi S, Sasaki T, *et al.* Progression of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2011, 26 (1) : 30 – 46.
- [18] González-Gallego J, García-Mediavilla M V, Sánchez-Campos S, *et al.* Hepatitis C virus, oxidative stress and steatosis: current status and perspectives [J]. *Current Molecular Medicine*, 2011, 11 (5) : 373 – 390.

- [19] Tang J, Ye Y T, Li A Q, *et al.* Causes and prevention of the feed-induced hepatic pathological process[J]. Guangdong Feed, 2012, 21(2): 45–48. [唐精, 叶元土, 李爱琴, 等. 饲料引起鱼体肝脏病变的成因及预防. 广东饲料, 2012, 21(2): 45–48.]
- [20] Lu J W, Yang W Y, Lin Y M, *et al.* Hepatitis B virus X antigen and aflatoxin B1 synergistically cause hepatitis, steatosis and liver hyperplasia in transgenic zebrafish[J]. Acta Histochemica, 2013, 115(7): 728–739.
- [21] Magnoli A P, Monge M P, Nazar F N, *et al.* Combined effects of aflatoxin B1 and corticosterone treatment on selected performance indices and liver histopathology in Japanese quail [J]. Poultry Science, 2012, 91(2): 354–361.
- [22] Chen Q L, Gong Y, Luo Z, *et al.* Differential effect of waterborne cadmium exposure on lipid metabolism in liver and muscle of yellow catfish *Pelteobagrus fulvidraco*[J]. Aquatic Toxicology, 2013, 142–143: 380–386.
- [23] Pierron F, Baudrimont M, Bossy A, *et al.* Impairment of lipid storage by cadmium in the European eel (*Anguilla anguilla*) [J]. Aquatic Toxicology, 2007, 81(3): 304–311.
- [24] Adiele R C, Stevens D, Kamunde C, *et al.* Differential inhibition of electron transport chain enzyme complexes by cadmium and calcium in isolated rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatic mitochondria [J]. Toxicological Sciences, 2012, 127(1): 110–119.
- [25] Chen Q L, Luo Z, Liu X, *et al.* Effects of waterborne chronic copper exposure on hepatic lipid metabolism and metal-element composition in *Synechogobius hasta*[J]. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 2013, 64(2): 301–315.
- [26] Liu X J, Luo Z, Xiong B X, *et al.* Effect of waterborne copper exposure on growth, hepatic enzymatic activities and histology in *Synechogobius hasta*[J]. Ecotoxicology and Environment Safety, 2010, 73(6): 1286–1291.
- [27] Sivaramakrishna B, Suresh A, Venkataramana P, *et al.* Copper influenced changes of lipid metabolism in the tissues of freshwater teleost *Labeo rohita* (Hamilton) [J]. Biochemical International, 1992, 26(2): 335–342.
- [28] Liu F Y, Li H F, Zhao H R, *et al.* Subcellular distribution of Cu, Cd, Zn and Cr in liver of *Mugil soiuy*[J]. Acta Oceanologica Sinica, 1990, 12(6): 800–805. [刘发义, 李荷芳, 赵鸿儒, 等. Cu, Cd, Zn 和 Cr 在梭鱼肝脏中的亚细胞分布. 海洋学报, 1990, 12(6): 800–805.]
- [29] Ruzzin J, Petersen R, Meugnier E, *et al.* Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome [J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(4): 465–471.
- [30] Crinnion W J. The role of persistent organic pollutants in the worldwide epidemic of type 2 diabetes mellitus and the possible connection to farmed atlantic salmon (*Salmo salar*) [J]. Alternative Medicine Review, 2011, 16(4): 301–313.
- [31] Gao X J, Fang Y J, Wang C H, *et al.* Toxicity effects of two kinds of typical chlorophenols on hepatocytes of *Gobiocypris rarus* [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2009, 4(5): 682–687. [高先军, 房彦军, 王彩红, 等. 两种典型氯酚类化合物暴露致稀有鮡鲫肝细胞的损伤效应. 生态毒理学报, 2009, 4(5): 682–687.]
- [32] Ming X, Wu L L, Chen L, *et al.* Histopathological alterations of zebrafish (*Brachydanio rerio*) in short-term lindane exposure [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2006, 1(3): 243–248. [明玺, 吴玲玲, 陈玲, 等. 短期暴露下的斑马鱼 (*Brachydanio rerio*) 组织学变化. 生态毒理学报, 2006, 1(3): 243–248.]
- [33] Yang H L, Xi Z G, Yan J, *et al.* Ecological and environmental health effects of emerging contaminant of concern [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2009, 4(1): 28–34. [杨红莲, 袁著革, 闫峻, 等. 新型污染物及其生态和环境健康效应. 生态毒理学报, 2009, 4(1): 28–34.]
- [34] Li J, Hu X L, Chen Q Q, *et al.* Ecotoxicology of nanomaterials on aquatic organisms [J]. Environmental Chemistry, 2011, 30(12): 1993–2002. [李晶, 胡霞林, 陈启晴, 等. 纳米材料对水生生物的生态毒理效应研究进展. 环境化学, 2011, 30(12): 1993–2002.]
- [35] Sun H, Zhang X, Niu Q, *et al.* Enhanced accumulation of arsenate in carp in the presence of titanium dioxide nanoparticles [J]. Water Air and Soil Pollution, 2007, 178(1): 245–254.
- [36] Hu X L, Chen Q Q, Jiang L, *et al.* Combined effects of titanium dioxide and humic acid on the bioaccumulation of cadmium in zebrafish [J]. Environmental Pollution, 2011, 159(5): 1151–1158.
- [37] Hatlen B, Grisdale-Helland B, Helland S J. Growth, feed utilization and body composition in two size

- groups of Atlantic halibut (*Hippoglossus hippoglossus*) fed diets differing in protein and carbohydrate content [J]. Aquaculture, 2005, 249 (3) :401 – 408
- [38] Zhang W, Zhang Y, Zhang H, *et al.* Sex differences in transcriptional expression of FABPs in zebrafish liver after chronic perfluorononanoic acid exposure [J]. Environmental Science and Technology, 2012, 46(9) :5175 – 5182.
- [39] Spisni E, Tugnoli M, Ponticelli A, *et al.* Hepatic steatosis in artificially fed marine teleosts [J]. Journal of Fish Diseases, 1998, 21(3) :177 – 184.
- [40] Zeng D, Mai K. , Ai Q, *et al.* Lipid and fatty acid compositions of cod (*Gadus morhua*), haddock (*Melanogrammus aeglefinus*) and halibut (*Hippoglossus hippoglossus*) [J]. Journal of Ocean University of China, 2010, 9(4) :381 – 388.
- [41] Deng S X, Tian L X, Liu F J, *et al.* Toxic effects and residue of aflatoxin B1 in tilapia (*Oreochromis niloticus* × *O. aureus*) during long-term dietary exposure [J]. Aquaculture, 2010, 307(3) :233 – 240.
- [42] Hugo S E, Cruz-Garcia L, Karanth S, *et al.* A monocarboxylate transporter required for hepatocyte secretion of ketone bodies during fasting [J]. Genes Development, 2012, 26(3) :282 – 293.
- [43] Tessari P, Coracina A, Cosma A, *et al.* Hepatic lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease [J]. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. 2009, 19(4) :291 – 302.
- [44] Tariq Z, Green C J, Hodson L. Are oxidative stress mechanisms the common denominator in the progression from hepatic steatosis towards non-alcoholic steatohepatitis (NASH) ? [J]. Liver International, 2014, 34(7) :e180 – 190.
- [45] Listenberger L L, Han X, Lewis S E, *et al.* Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2003, 100(6) :3077 – 3082.

Causes of fatty liver in farmed fish: a review and new perspectives

DU Zhenyu *

(Laboratory of Aquaculture Nutrition and Environmental Health, School of Life Sciences,
East China Normal University, Shanghai 200241, China)

Abstract: Fatty liver is a physiological or pathological phenomenon and is commonly seen in farmed fish at present. Severe fatty liver in fish results in reduced growth and feed efficiency, impaired immune response and decreased nutritional quality. However, so far, people still don't know exactly the causes of fatty liver in farmed fish, and also have not found good solutions to eliminate fatty liver. The present article systemically reviews the results of fish fatty liver studies and has put forward some new perspectives to discuss the origins of fish fatty liver in the current aquaculture system. In the present review, five main causes of fatty liver in farmed fish are summarized: nutrition and formulated diet, environmental pollution, physiological process, species difference and genetic mutation. Among them, the unbalanced nutrients composition and excess energy intake, such as overfeeding, excess dietary lipid and carbohydrate contents, deficiency of vitamins which are needed to maintain normal lipid metabolism, are regarded as the principal causes of fish fatty liver. Beside, in some aquaculture regions, high amount of water contaminants, especially heavy metals and persistent organic pollutants (POPs), have been recently reported to contribute to the prevalence of fatty liver in farmed fish. The occurrence of fatty liver is also related to the gender and development of fish. For example, the change of fat content in liver of young and/or female fishes normally is more sensitive to dietary energy content than that in liver of older and/or male fishes. It is also noted that some fish species specifically deposit fat in liver, thus fish species difference should be considered in preventing fatty liver in farmed fish. Through reviewing the above results, the present article brings some new perspectives; 1) Most of fatty liver could be classified as "nutritional fatty liver" and "oxidative fatty liver" depending on the fatty liver symptom caused from nutrient unbalance or oxidative stress; 2) The common occurrence of fatty liver in farmed fish fundamentally correlates with the contradiction between the requirement of high aquaculture production of human and natural physiological features of fish. Therefore, as long as the present fish species have not been genetically modified to adapt to modern high-density aquaculture industry, the common occurrence of fatty liver in farmed fish would last in future for a long time; 3) Fatty liver could not be completely regarded as a pathological symptom. Actually, initial stage of increasing hepatic triglyceride synthesis is a protective mechanism to avoid the lipotoxicity induced by high free fatty acids in circulation. In conclusion, feeding fish with optimal nutrients-balanced diets, keeping freshness of feed and raw feed materials, and maintaining a sustainable healthy water environment are the ultimately right measures to prevent fish fatty liver.

Key words: farmed fish; fatty liver; nutrition and feed; aquaculture environment; oxidative stress; lipotoxicity

Corresponding author: DU Zhenyu. E-mail: zydu@bio.ecnu.edu.cn