

有机铬营养生物学研究进展

唐海燕^{1,2,3,4}, 肖清贵^{1,2,3,*}, 徐红彬^{1,2,3}, 张懿^{1,2,3}

- (1.中国科学院过程工程研究所,北京 100190;
2.湿法冶金清洁生产国家工程实验室,北京 100190;
3.中国科学院绿色过程与工程重点实验室,北京 100190;
4.中国科学院大学,北京 100190)

摘要:三价铬是人和动物体必需的微量元素之一,对机体维持正常的生理机能重要的作用。三价铬产品分为无机和有机两大类,与无机铬相比,有机铬的吸收率及生物活性均有明显的提高。本文对有机铬的理化特性,在动物体内的分布、吸收、运输、贮存与排泄,在人体健康与保健,动物生长,生产性能上的作用,以及有机铬的安全性等营养生物学方面的研究进行了综合阐述,并对其应用前景及发展方向提出了展望。

关键词:有机铬,营养,生物学

Research progress in the nutritional biology of organic trivalent chromium

TANG Hai-yan^{1,2,3,4}, XIAO Qing-gui^{1,2,3,*}, XU Hong-bin^{1,2,3}, ZHANG Yi^{1,2,3}

- (1. Institute of Process Engineering, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China;
2. National Engineering Laboratory for Hydrometallurgical Cleaner Production Technology, Beijing 100190, China;
3. Key Laboratory of Green Process and Engineering, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China;
4. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China)

Abstract: Trivalent chromium is an essential trace element for both human and animals and it plays a vital role in proper physiological functions for mammals. Trivalent chromium products can be divided into two groups: inorganic and organic forms. Compared to inorganic forms, organic forms are easier to be utilized by the mammals and have higher biological activity. In this paper, the physical and chemical character, the distribution, absorption, transportation, storage and excretion *in vivo* of organic chromium were introduced. The effects of organic chromium supplementation on human and animal health, animal growth and reproductive performance, and the safety of organic chromium were also summarized. Besides, some suggestions were proposed for the future development of organic chromium.

Key words: organic chromium; nutrition; biology

中图分类号: TQ266.2

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2014)12-0378-06

doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2014.12.074

自1797年法国化学家Vauquelin发现金属铬后,它的生物化学研究一直存在着争议。铬在自然界中主要以0、+2、+3及+6价存在。六价铬Cr(VI)在体内会引起氧化应激、DNA损害、细胞凋亡、基因突变^[1],并且具有致癌性和致突变作用^[2],所以铬一直被认为是有害有毒元素。直到20世纪50年代, Mertz和Schwartz提出三价铬是葡萄糖耐量因子(GTF)的活性成分^[3],才提出三价铬是动物体必需的微量元素。随后的研究表明三价铬是人和动物体必需的微量元素之一。

作为GTF的活性成分,三价铬通过增强胰岛素的作用,进而影响机体内糖类、脂类、矿物代谢以及蛋白质和核酸的合成,从而影响人和动物体的健康,并改善畜禽的生长、繁殖及免疫性能。

自认识到三价铬的生物活性后,多种形式的三价铬产品被用作添加剂应用于食品、饲料以及医药保健品行业。三价铬产品可分为无机和有机两大类,无机铬产品种类较多,但是它们有吸收率低、生物活性低的缺点,而有机的三价铬配合物是最有效的,生物学利用率也最高。有机铬以其低毒、高吸收和高生物活性而逐渐成为用于动物生产的唯一铬源^[4]。

1 有机铬的理化性质

铬是一种过渡金属,其三价离子Cr³⁺是最稳定的,毒性小,生物活性高,是人和动物体所必需的。Cr³⁺具有d³的电子结构,且其配合物基本上都是八面体配位的。它一般与含氧、氮的配体络合。Cr³⁺本身是

收稿日期:2013-10-11 * 通讯联系人

作者简介:唐海燕(1984-),女,博士研究生,研究方向:清洁工艺,绿色过程与工程。

基金项目:国家高技术研究发展计划项目(2011AA060702);国家重点基础研究发展计划项目(2013CB632600);国家自然科学基金(21376251)。

紫色离子,而其化合物多呈绿色或紫色。目前有机铬产品主要有吡啶羧酸铬、烟酸铬、酵母铬以及氨基酸铬等种类。

吡啶羧酸铬又称为吡啶甲酸铬、皮考啉酸铬,分子量418.33,铬含量为12.43%。吡啶羧酸铬为紫红色结晶性细小粉末,流动性良好,常温下稳定,微溶于水,不溶于乙醇。吡啶羧酸铬是目前使用最广泛的饲料添加剂。国内外对其合成方法、作用以及应用的研究也最深入的。烟酸铬,常温下稳定,是烟灰色细小粉末,不溶于水及乙醇,也是较常用的饲料添加剂。氨基酸铬螯合物种类也很多,但是被我国农业部批准的可作为饲料添加剂的仅有蛋氨酸铬(农业部公告1126号)。蛋氨酸铬,分子量为496.6,铬含量为10.47%,紫红色结晶性粉末,微溶于水、乙醇。酵母铬又称为富铬酵母或高铬酵母,是通过微生物发酵方法制备的,具有生物活性高、毒性小等特点。目前制备的富铬酵母的铬含量偏低,一般在500~2000 $\mu\text{g/g}$ 之间。

2 三价铬营养研究历史

1955年Mertz等^[1]给大鼠喂食酿酒母(torula yeast,一种不会引起酒精发酵的酵母菌)后,其葡萄糖耐量显著降低,随后对这些大鼠喂食啤酒酵母后糖耐量恢复,他们假定啤酒酵母中存在一种新的营养素,并将其命名为葡萄糖耐量因子^[2]。1959年, Schwartz和Mertz^[3]证实 Cr^{3+} 是GTF的活性成分。1976年, Toepfer和Mertz等^[4]从酵母中分离并合成出具有生物活性的GTF,并证实其分子中含铬、烟酸、甘氨酸、谷氨酸和半胱氨酸。次年, Anderson等^[5]认为,铬通过增强胰岛素敏感性从而发挥其生理作用。20世纪70年代开始了将三价铬应用于家畜的研究,并于90年代实际应用于家畜养殖中^[6]。

1977年, Jeejeebhoy等^[7]首先在一位全肠外营养5年的女性身上研究了二价铬对人体的作用,从而开始了二价铬在人体营养学方面的研究。1989年, Evans^[8]首次报道了吡啶羧酸铬对人体健康有利。1997年 Vincent等^[9]从猪肾中分离得到一种天然低分子量寡聚肽铬(LMWCr),并认为其是哺乳动物体内铬的活性形式。因为与钙调蛋白结构相似, LMWCr又被称为铬调蛋白,其分子量为1500u,是一种多核配位化合物,由甘氨酸、谷氨酸、半胱氨酸、天冬氨酸盐与四个三价铬离子配位形成。迄今, LMWCr已从兔肝、牛肝、牛初乳、老鼠肺及狗肝中分离得到,且其在脾、肠、睾丸和脑组织中也有分布^[10]。2000年, Vincent等^[11]从分子水平上阐述了三价铬的作用机理。LMWCr可能通过参与胰岛素的信号的自放大功能而起作用。

3 有机铬的分布、吸收、运输与排泄

3.1 有机铬的分布与吸收

三价铬在肝和肾脏中的含量最高,其次是脾脏、肌肉组织等,心脏、胰腺、肺、骨骼以及大脑组织中都有铬的分布^[12]。Hepburn等^[13]的研究表明给雄性SD大鼠喂食吡啶羧酸铬2周后,三价铬的含量顺序为:肝脏>肾脏>血液>脂肪>脾>睾丸>心脏>胰腺>肌肉。

不同三价铬产品的吸收率不同,无机三价铬化合物吸收率较低,约为0.4%~1.1%^[14],有机铬的吸收

率较高(>2%), DiSilvestro^[17]以及Anderson等^[18]的研究均表明有机铬的吸收率远高于无机铬。三价铬的吸收率还与摄入量成反比,若每日摄入10 μg ,吸收率为2%,而摄入40 μg ,吸收率就降至0.5%以下^[19]。

三价铬主要是通过肠粘膜吸收进入血液的。小肠的中段是吸收三价铬最活跃的地方,其次是回肠及十二指肠^[20]。研究发现淀粉^[21]、维生素C^[22]、草酸盐^[20]以及一些药物如阿司匹林等^[23]均可增加三价铬的吸收;而锌、钒、铁等矿物质离子^[24]以及抗酸剂^[25]则会降低铬的吸收。某些氨基酸在小肠的pH下能够抑制三价铬的沉淀,从而促进三价铬的吸收^[26]。

3.2 有机铬的运输与排泄

有机铬在体内是通过转铁蛋白进行运输的,三价铬连接在转铁蛋白的B端,而酪氨酸是铬与转铁蛋白最合适的连接配体^[27]。

有机铬被吸收后,约有80%经肾脏过滤,以尿液的形式排出体外^[28],还有一小部分通过毛发、汗腺以及胆汁排出^[29]。铬的排出量还与摄入的三价铬的形式有关^[30]。

4 有机铬在人体健康及保健中的应用

4.1 有机铬与糖尿病

有机铬可以增强组织细胞膜对胰岛素的敏感性,改善葡萄糖耐受不良,对II型、妊娠期及某些特殊类型糖尿病均具有良好的防治作用,而且能够改善机体的葡萄糖耐量。Anderson等^[31]指出补充有机铬是防治II型糖尿病的有效手段。Jovanovic等^[32]对30名患有妊娠期糖尿病的妇女进行安慰剂对照研究,分别给她们补充吡啶羧酸铬产品(4 $\mu\text{g/kg}$)及安慰剂(8 $\mu\text{g/kg}$),结果表明吡啶羧酸铬产品能显著地降低空腹血糖水平,其效果优于安慰剂。Ravina等^[33]给类固醇诱导性糖尿病患者补充剂量为600 $\mu\text{g/d}$ 的吡啶羧酸铬产品,研究发现这些患者的空腹血糖水平由250mg/dL降低为150mg/dL,而患者的降糖药用量也相应地减少了50%,说明有机铬对特殊类型糖尿病如类固醇诱导性糖尿病具有很好的治疗作用。大量临床研究都表明补充有机铬产品有利于糖尿病的防治及胰岛功能的改善^[34]。

4.2 有机铬与心血管疾病

有机铬的摄入对心血管疾病也有很大的影响。Davies等^[35]研究了40872名患者的毛发、汗水以及血液中三价铬含量随年龄的变化关系,结果表明三价铬的浓度随年龄的增长而降低,而三价铬浓度的降低会增加心血管疾病的发病率及死亡率。Vrtovec等^[36]研究表明补充有机铬可以缩短QTc间期,而QTc间期是反应心脏去极化和复极作用的指标,QTc间期缩短表示心脏复极加快,反应了心电功能增强,说明补充三价铬能够降低糖尿病人患心血管疾病的风险。Rajpathak^[37]及Guallar等^[38]的研究都表明适当地补充有机铬对于糖尿病及心血管疾病的防治都有很重要的作用。

4.3 有机铬与抑郁症

有机铬对其他疾病,尤其是精神方面的疾病如抑郁症的影响一直是研究的兴趣所在。抑郁症与胰

胰岛素抵抗有关,胰岛素的敏感性增加后会增强神经中枢去甲肾上腺素及血清素的活性。三价铬能够引起后脑5-羟色胺受体的衰减调节,进而增强胰岛素的敏感性,减轻抑郁症状^[39]。Davidson等^[40]的研究表明有机铬对于非典型性抑郁症有良好的治疗效果,且70%的患者都没有出现副作用。Docherty等^[41]指出有机铬的作用主要是调节抑郁症患者的食欲,进而减轻抑郁,并指出600 $\mu\text{g}/\text{d}$ 的铬摄入量有利于减轻抑郁症状。

4.4 有机铬与体重及体型

肥胖不仅影响形体美,而且给生活带来不便,更重要是容易引起多种并发症,加速衰老和死亡,肥胖还会增加II型糖尿病、高血压及心血管疾病的发生。目前全球肥胖的问题日趋严重,减肥食品及药物的研究势在必行。多项研究都表明有机铬产品能够显著地减轻身体的脂肪重量,增加肌肉重量,对减肥塑型有良好的促进作用^[42]。有机铬的摄入不仅对糖尿病人的肥胖症有效,对正常人甚至运动员体重及体型的保持也是有效的^[43-44]。2003年,有机铬产品作为减肥塑型剂在美国的销售量达到了1亿美元,占微量元素产品销售量的6%,是微量元素中的第二位,仅次于钙产品。

5 有机铬在畜牧生产中的应用

5.1 有机铬对动物生长性能的影响

有机铬产品对动物的生长性能有显著地效果,但受多种因素的影响,包括饲养条件、日粮组成以及生长环境等等。

Sahin等^[45]研究了有机铬对鹌鹑生长性能的影响。他们在产卵期日本鹌鹑的日粮中添加吡啶羧酸铬,添加量为200、400、800、1200 $\mu\text{g Cr}/\text{kg}$ 日粮。结果表明,随着日粮中有机铬含量的增加,鹌鹑体重、进食量、产蛋率以及饲料报酬都呈线性增加。鹌鹑蛋大小随有机铬添加量的增加而减小,但鹌鹑蛋的重量、蛋壳重量及厚度、蛋白及蛋黄的各项指标都呈线性提高。所有这些都表明补充有机铬能提高鹌鹑的生长性能、产蛋率及蛋的品质。Zha等^[46]对日粮中添加有机铬纳米粒对SD大鼠生长性能的影响进行了研究。结果表明添加有机铬对大鼠生长性能及体型具有良好的效果。

有机铬具有改善动物生长性能及饲料利用率的原因是:三价铬可与胰岛素发生协同作用,参与动物体内的物质代谢,促进肌肉、肝脏和脂肪等组织中的同化作用,抑制异化作用,增强蛋白质的合成。同时降低血液中胆固醇的含量,从而提高养分吸收率和沉淀率。

5.2 有机铬对动物肉质的影响

优良的胴体品质及肉质是动物生产的目标。上世纪90年代开始,动物营养学家就发现有机铬具有提高胴体品质及肉质的功效。

Lein等^[47]认为,在日粮中添加吡啶羧酸铬,特别是铬摄入量为50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 日粮时能够抑制动物前成脂肪细胞的增殖分化,从而影响动物肉质。许云贺等^[48]将18头70kg左右的杜长大三元杂交猪随机分为两

组,分别喂养基础日粮和实验日粮,实验日粮为基础日粮中添加吡啶羧酸铬,铬添加量为200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 日粮。研究结果表明,吡啶羧酸铬能显著提高肌肉组织中H-FABP(心脏型脂肪酸结合蛋白)基因表达量,减少血清游离脂肪酸含量,改善肉质。

5.3 有机铬对动物免疫能力的影响

有机铬能够调节体液pH,维持血液中胆固醇平衡和渗透压的稳定,从而确保细胞膜、酶系统和激素功能的正常功能。铬能够调节免疫响应,对T、B淋巴细胞、巨噬细胞以及细胞活素均有重要的影响^[49]。大量研究报道,动物日粮中补充有机铬有助于改善其免疫机能^[50]。

有机铬改善动物免疫性能的机制目前还不明确,其作用可能是通过提高疫苗的免疫效果,或通过降低血液中皮质醇的浓度等来提高动物机体的免疫能力^[49]。

5.4 有机铬的抗应激作用

动物机体在受到体内及外界环境变化刺激时会产生一种适应性反应,这种反应称为应激反应。应激反应受多种因素影响,包括内在的遗传因素、生产繁殖因素、外界环境因素等。现代规模化和集约化养殖生产存在中多种应激源,这些应激源会刺激动物体并对其机体产生危害,造成不同程度的经济损失。所以在养殖过程中需要采取措施,减少或避免应激反应的发生,补充有机铬是一种非常有效方法。补充有机铬可以动物减少应激反应,促进其生长。

Samanta等^[51]给肉用仔鸡喂食0、0.5、1mg Cr/kg日粮的吡啶羧酸铬,结果表明空白组血液中皮质醇含量增加了2.3%,而喂食有机铬的两组血液中皮质醇含量分别降低7.6%(0.5mg Cr)及14.3%(1mg Cr),从而减轻热应激反应,提高肉鸡的生长性能。Sundaram等^[52]的研究表明有机铬能够减轻大鼠由高血糖引起的氧化应激。

5.5 有机铬对动物繁殖性能的影响

动物繁殖性能的高低是畜牧生产中一个非常重要的指标。日粮中添加有机铬产品能够提高产仔率及配种率,而且还能提高新生及断奶后动物的成活率^[53]。

黎雄才等^[54]研究了有机铬对SPF级新西兰兔繁殖性能的影响。结果表明日粮中添加有机铬可以提高新西兰兔的繁殖能力,提高仔兔的成活率。初生窝重、断奶仔数、断奶窝重和断奶成活率均随着三价铬的添加量呈线性增高趋势,至0.4mg/kg日粮时达到最大值,再增加有机铬的添加量,各项数据没有明显提高。Lindemann等^[55]在研究有机铬对母猪繁殖性能影响的实验中发现,有机铬在增强胰岛素功能影响糖脂代谢的同时,还能进一步影响下丘脑-垂体-卵巢分泌轴,促进黄体生成素(LH,促性腺激素的一种)释放,提高血液中LH浓度,LH又作用于母猪卵巢,促进卵泡发育成熟并排卵,从而增加产仔率。

由此可见,在发情周期和妊娠期给动物喂食含有机铬的日粮,不仅能够增加产仔率、成活率,还能提高初生及断奶后个体质量,对动物的繁殖性能的

提高具有显著的正效应^[56]。

6 有机铬使用的安全性

1995年, Stearns等^[57]首次报道了吡啶羧酸铬的危害, 其研究发现吡啶羧酸铬会对中国仓鼠卵巢细胞的染色体造成损伤。随后, 又有大量报道吡啶羧酸铬是有毒的。目前对有机铬安全性的评价主要集中在吡啶羧酸铬。虽然大量研究表明, 补充吡啶羧酸铬对生物体是有利的, 但仍有文献报道吡啶羧酸铬是有毒的。研究发现吡啶羧酸铬具有致突变性^[58], 会破坏损伤DNA^[59], 造成不孕^[60], 影响视力^[61], 还会导致淋巴细胞的胞质自切^[62]及凋亡^[63]。

但是另有许多研究表明, 吡啶羧酸铬的使用并不存在明显的危害^[64-70]。吡啶羧酸铬安全性研究存在争议可能与其添加量、使用方式和研究方法等因素有关。目前一般认为在适度的剂量下, 吡啶羧酸铬是安全的。

对于其他有机铬的安全性也有相关的研究。Staniek等^[71]对丙酸铬的经口急性毒性, 基因毒性以及生殖毒性进行了研究, 结果表明丙酸铬的经口半数致死量大于2000 mg/kg体重, 不会造成大鼠遗传性质的改变, 没有基因毒性^[72]及生殖毒性^[73]。乔李娜等^[74]对苏氨酸铬的安全性进行了初步评估, 结果表明苏氨酸铬对SD大鼠的脏器没有明显的损伤, 它的使用是安全无毒的。

7 展望

三价铬是人和动物体必需的微量元素, 有机铬作为三价铬产品的一种对机体糖、脂肪、矿物质代谢以及蛋白质和核酸的合成均具有重要的作用。动物日粮中添加有机铬, 能够促进生长, 改善胴体品质及肉质, 增强免疫、繁殖能力, 提高抗应激能力。随着人民生活水平及品质要求的提高, 有机铬的使用无疑会为畜牧业及畜禽养殖业带来可观的经济效益, 同时它对人体健康及保健也有着非常重要的作用, 能为医药及食品行业带来良好的经济效益。

目前, 虽然国内外对于有机铬在人和动物体内的营养作用、生理生化方面的研究都取得了一定的进展, 但是对于添加有机铬产品的效果还没有形成一致的认识, 尤其是对吡啶羧酸铬的作用存在很大的争议, 因此, 新型具有生物活性有机铬产品, 如氨基酸铬以及中药活性成分与铬的配合物^[75]的合成及性能研究工作是非常有必要的。有机铬的作用机制, 不同有机铬产品对不同动物甚至人体在不同生长阶段的影响都需要我们更加全面深入地研究探讨。相信随着研究工作的不断深入, 有机的三价铬产品将会成为极有前景的食品、饲料及医药营养添加剂。

参考文献

[1] Xie H, Wise SS, Holmes AL, *et al.* Carcinogenic lead chromate induces DNA double-strand breaks in human lung cells[J]. *Mut Res*, 2005, 586(2): 160-172.
[2] Bagchi D, Stohs SJ, Downs BW, *et al.* Cytotoxicity and oxidative mechanisms of different forms of chromium[J]. *Toxicology*, 2002, 180(1): 5-22.

[3] Schwarz K, Mertz W. Chromium(III) and the glucose tolerance factor[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1959, 85(1): 292-295.

[4] 唐利华, 方热军. 有机铬的营养与生理作用研究进展[J]. *动物营养学报*, 2010, 22(5): 1186-1191.

[5] Mertz W, Schwarz K. Impaired intravenous glucose tolerance as an early sign of dietary necrotic liver degeneration[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1955, 58(2): 504-506.

[6] Schwarz K, Mertz W. A glucose tolerance factor and its differentiation from factor 3[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1957, 72(2): 515-518.

[7] Toepfer EW, Mertz W, Polansky MM, *et al.* Preparation of chromium-containing material of glucose tolerance factor activity from brewer's yeast extracts and by synthesis[J]. *J Agric Food Chem*, 1976, 25(1): 162-166.

[8] Anderson RA, Mertz W. Glucose tolerance factor: an essential dietary agent[J]. *Trends Biochem Sci*, 1977, 2(12): 277-279.

[9] Vincent JB. The nutritional biochemistry of chromium(III) [M]. Oxford: Elsevier Press, 2007: 85.

[10] Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, *et al.* Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving long-term total parenteral nutrition[J]. *Am J Clin Nutr*, 1977, 30: 531-538.

[11] Evans GW. The effect of chromium picolinate on insulin controlled parameters in humans[J]. *Int J Biosocial Med Res*, 1989, 11: 163-180.

[12] Davis CM, Vincent JB. Isolation and characterization of a biologically active chromium oligopeptide from bovine liver[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1997, 339(2): 335-343.

[13] 黄志坚, 林藩平. 微量元素-铬的营养作用及其营养[J]. *福建畜牧兽医*, 2003, 25(3): 6-8.

[14] Vincent JB. Elucidating a biological role for chromium at a molecular level[J]. *Acc Chem Res*, 2000, 33(7): 503-510.

[15] Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM, *et al.* Dietary chromium effects on tissue chromium concentrations and chromium absorption in rats[J]. *J Trace Elem Exp Med*, 1996, 9(1): 11-25.

[16] Hepburn DDD, Vincent JB. *In vivo* distribution of chromium from chromium picolinate in rats and implications for the safety of the dietary supplement[J]. *Chem Res Toxicol*, 2002, 15(2): 93-100.

[17] DiSilvestro RA, Dy E. Comparison of acute absorption of commercially available chromium supplements[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2007, 21(2): 120-124.

[18] Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA. Stability and absorption of chromium and absorption of chromium histidinate complexes by humans[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2004, 101(3): 211-218.

[19] Anderson RA, Kozlovsky AS. Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diets[J]. *Am J Clin Nutr*, 1985, 41(6): 1177-1183.

[20] Chen NS, Tsai A, Dyer IA. Effect of chelating agents on chromium absorption in rats[J]. *J Nutr*, 1973, 103(8): 1182-1186.

[21] Seaborn CD, Stoecker BJ. Effects of starch, sucrose, fructose and glucose on chromium absorption and tissue concentrations in obese and lean mice[J]. *J Nutr*, 1989, 119(10): 1444-1451.

- [22] Offenbacher EG. Promotion of chromium absorption by ascorbic acid[J]. Trace Elem Elect, 1994, 11: 178-181.
- [23] Davis ML, Seaborn CD, Stoecker BJ. Effects of over-the-counter drugs on 51chromium retention and urinary excretion in rats[J]. Nutr Res, 1995, 15(2): 201-210.
- [24] Prasad AS. Trace elements in human health and disease[M]. New York: Academic Press, 1975: 281-300.
- [25] Kamath SM, Stoecker BJ, Davis-Whitenack ML, et al. Absorption, retention and urinary excretion of chromium-51 in rats pretreated with indomethacin and dosed with dimethylprostaglandin E2, misoprostol or prostacyclin[J]. J Nutr, 1997, 127(3): 478-482.
- [26] Mertz M, Roginski EE, Reba RC. Biological activity and fate of trace quantities of intravenous chromium in the rat[J]. Am J Physiol, 1965, 209(3): 489-494.
- [27] Clodfelder BJ, Emamaullee J, Hepburn DDD, et al. The trail of chromium(III) *in vivo* from the blood to the urine: the roles of transferrin and chromodulin[J]. J Biol Inorg Chem, 2001, 6(5-6): 608-617.
- [28] Ducros V. Chromium metabolism, a literature review[J]. Biol Trace Elem Res, 1992, 32: 65-77.
- [29] Mertz M, Cornatzer WE. Newer trace element in nutrition [M]. New York: Dekker, 1971: 155-168.
- [30] Juturu V, Komorowski JR, Devine JP, et al. Absorption and excretion of chromium from orally administered chromium chloride, chromium acetate and chromium oxide in rats[J]. Trace Elem Elect, 1988, 20(1): 23-28.
- [31] Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, et al. Elevated intakes of supplemental chromium improves glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes[J]. Diabetes, 1997, 46(11): 1786-1791.
- [32] Jovanovic L, Gutierrez M, Peterson CM. Chromium supplementation for women with gestational diabetes mellitus[J]. J Trace Elem Exp Med, 1999, 12(2): 91-97.
- [33] Ravina A, Slezak L, Mirsky N, et al. Reversal of corticosteroid-induced diabetes mellitus with supplemental chromium[J]. Diabet Med, 1999, 16(2): 164-167.
- [34] Cefalu WT, Hu FB. Role of chromium in human and in diabetes[J]. Diabetes Care, 2004, 27(11): 2742-2751.
- [35] Davies S, Howard JM, Hunnisett A, et al. Age-related decreases in chromium levels in 51665 hair, sweat, and serum samples from 40872 patients—Implications for the prevention of cardiovascular disease and type II diabetes mellitus [J]. Metabolism, 1997, 46(5): 469-473.
- [36] Vrtovec M, Vrtovec B, Briski A, et al. Chromium supplementation shortens QTc interval duration in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Am Heart J, 2004, 149(4): 632-635.
- [37] Rajpathak S, Rimm EB, Li T, et al. Lower toenail chromium in men with diabetes and cardiovascular disease compared with healthy men[J]. Diabetes Care, 2004, 27(9): 2211-2216.
- [38] Guallar E, Jiménez FJ, van't Veer P, et al. Low toenail chromium concentration and increased risk of nonfatal myocardial infarction[J]. Am J Epidemiol, 2005, 162(2): 157-164.
- [39] Attenburrow MJ, Odontiadis J, Murray BJ, et al. Chromium treatment decreases the sensitivity of 5-HT2A receptors [J]. Psychopharmacology (Berl), 2002, 159(4): 432-436.
- [40] Davidson JR, Abraham K, Connor KM, et al. Effectiveness of chromium in atypical depression: a placebo-controlled trial[J]. Biol Psychiatry, 2003, 53(3): 261-264.
- [41] Docherty JP, Sack DA, Roffman M, et al. A double-blind, placebo-controlled, exploratory trial of chromium picolinate in atypical depression: effect on carbohydrate craving[J]. J Psychiatr Pract, 2005, 11(5): 302-314.
- [42] Lukashi HC. Effects of chromium (III) as a nutritional supplement [M]// Vincent JB. The nutritional biochemistry of chromium(III) [M]. Oxford: Elsevier Press, 2007: 71-84.
- [43] Volpe SL, Huang HW, Larpadisorn K, et al. Effect of chromium supplementation and exercise on body composition, resting metabolic rate and selected biochemical parameters in moderately obese women following an exercise program[J]. J Am Coll Nutr, 2001, 20(4): 293-306.
- [44] Bulbulian R, Pringle DD, Liddy MS. Chromium picolinate supplementation in male and female swimmers[J]. Med Sci Sports Exerc, 1996, 28(5): 111.
- [45] Sahin K, Küçük O, Sahin N, et al. Effects of dietary chromium picolinate supplementation on egg production, egg quality and serum concentrations of insulin, corticosterone, and some metabolites of Japanese quails[J]. Nutr Res, 2001, 21(9): 1315-1321.
- [46] Zha LY, Xu ZR, Wang MQ, et al. Effects of chromium nanoparticle dosage on growth, body composition, serum hormones and tissue chromium in Sprague-Dawley rats[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2007, 8(5): 323-330.
- [47] Lien TF, Wu CP, Horng YM. Chromium picolinate depressed proliferation and differentiation of 3T3-L1 preadipocytes[J]. Nutr Res, 2007, 27(3): 176-180.
- [48] 许云贺, 苏玉虹, 刘显军, 等. 微量元素铬对猪肉性质质的影响[J]. 食品工业科技, 2010, 31(8): 92-94.
- [49] Shrivastava R, Upreti RK, Seth PK, et al. Effects of chromium on the immune system[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2002, 34(1): 1-7.
- [50] van de Ligt JLG, Lindemann MD, Harmon RJ, et al. Effect of chromium tripicolinate supplementation on porcine immune response during the periparturient and neonatal period [J]. J Anim Sci, 2002, 80(2): 456-466.
- [51] Samanta S, Haldar S, Bahadur V, et al. Chromium picolinate can ameliorate the negative effects of heat stress and enhance performance, carcass and meat traits in broiler chickens by reducing the circulatory cortisol level[J]. J Sci Food Agric, 2008, 88(5): 787-796.
- [52] Sundaram B, Aggarwal A, Sandhir R. Chromium picolinate attenuates hyperglycemia-induced oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. J Trace Elem Med Biol, 2013, 27(2): 117-121.
- [53] Real DE, Nelssen JL, Tokach MD, et al. Additive effects of L-carnitine and chromium picolinate on sow reproductive performance[J]. Livest Sci, 2008, 116(1-3): 63-69.
- [54] 黎雄才, 赵伟健, 张富发, 等. 铬对SPF级新西兰兔繁殖性

- 能的影响[J]. 实验动物科学, 2012, 29(2): 26-28.
- [55] Lindemann MD, Carter SD, Chiba LI, *et al.* A regional evaluation of chromium tripicolinate supplementation of diets fed to reproducing sows[J]. J Anim Sci, 2004, 82(10): 2972-2977.
- [56] 王燕, 王贤勇, 李奎. 不同有机铬在畜牧生产中的研究进展[J]. 饲料研究, 2008(5): 40-43.
- [57] Stearns DM, Wise JP, Patierno SR, *et al.* Chromium (III) picolinate produces chromosome damage in Chinese hamster ovary cells[J]. FASEB J, 1995, 9(15): 1643-1648.
- [58] Whittaker P, San RHC, Clarke JJ, *et al.* Mutagenicity of chromium picolinate and its components in *Salmonella typhimurium* and L5178Y mouse lymphoma cells[J]. Food Chem Toxicol, 2005, 43(11): 1619-1625.
- [59] Hepburn DDD, Burney JM, Woski SA, *et al.* The nutritional supplement chromium picolinate generates oxidative DNA damage and peroxidized lipids *in vivo*[J]. Polyhedron, 2003, 22(3): 455-463.
- [60] Hepburn DDD, Xiao JR, Bindom S, *et al.* Nutritional supplement chromium picolinate causes sterility and lethal mutations in *Drosophila melanogaster*[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(7): 3766-3771.
- [61] Mahmoud AA, Karam SH, Abdel-Wahhab MA. Chromium-picolinate induced ocular changes: Protective role of ascorbic acid[J]. Toxicology, 2006, 226(2-3): 143-151.
- [62] Jana M, Rajaram R, Rajaram A. Autoschizis of T-cells is induced by the nutritional supplement, Cr(III) picolinate[J]. Toxicol *in Vitro*, 2010, 24(2): 586-596.
- [63] Jana M, Rajaram A, Rajaram R. Chromium picolinate induced apoptosis of lymphocytes and the signaling mechanisms thereof [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2009, 237(3): 331-344.
- [64] Rhodes MC, Hebert CD, Herbert RA, *et al.* Absence of toxic effects in F344/N rats and B6C3F1 mice following subchronic administration of chromium picolinate monohydrate[J]. Food Chem Toxicol, 2005, 43(1): 21-29.
- [65] Slesinski RS, Clarke JJ, San RHC, *et al.* Lack of mutagenicity of chromium picolinate in the hypoxanthine phosphoribosyltransferase gene mutation assay in Chinese hamster ovary cells[J]. Mutat Res/Gen Toxicol En Mutagen, 2005, 585(1-2): 86-95.
- [66] Gudi R, Slesinski RS, Clarke JJ, *et al.* Chromium picolinate does not produce chromosome damage in CHO cells[J]. Mutat Res/Gen Toxicol En Mutagen, 2005, 587(1-2): 140-146.
- [67] Hininger I, Benaraba R, Osman M, *et al.* Safety of trivalent chromium complexes: No evidence for DNA damage in human HaCaT keratinocytes[J]. Free Radic Biol Med, 2007, 42(12): 1759-1765.
- [68] Komorowski JR, Greenberg D, Juturu V. Chromium picolinate does not produce chromosome damage[J]. Toxicol *in Vitro*, 2008, 22(3): 819-826.
- [69] Stout MD, Nyska A, Collins BJ, *et al.* Chronic toxicity and carcinogenicity studies of chromium picolinate monohydrate administered in feed to F344/N rats and B6C3F1 mice for 2 years[J]. Food Chem Toxicol, 2009, 47(4): 729-733.
- [70] Mozaffari MS, Baban B, Abdelsayed R, *et al.* Renal and glycemic effects of high-dose chromium picolinate in *db/db* mice: assessment of DNA damage[J]. J Nutr Biochem, 2012, 23(8): 977-985.
- [71] Staniek H, Krejpcio Z. The effects of tricentric chromium (III) propionate complex supplementation on pregnancy outcome and maternal and foetal mineral status in rat[J]. Food Chem Toxicol, 2009, 47(10): 2673-2678.
- [72] Staniek H, Krejpcio Z, Iwanik K. Evaluation of the acute oral toxicity class of tricentric chromium (III) propionate complex in rat[J]. Food Chem Toxicol, 2010, 48(3): 859-864.
- [73] Staniek H, Kostraewska-Poczekaj M, Arndt M, *et al.* Genotoxicity assessment of chromium(III) propionate complex in the rat model using the comet assay[J]. Food Chem Toxicol, 2010, 48(1): 89-92.
- [74] 乔李娜, 胡晓波, 聂少平, 等. 苏氨酸铬的安全性初步评价[J]. 食品工业科技, 2012, 33(17): 368-372.
- [75] 黄建东, 王建中, 孟阿会, 等. 芦丁铬的合成及其辅助降血糖作用观察[J]. 食品工业科技, 2011, 32(6): 376-379.

(上接第377页)

- [29] C T Kalinowski, M S Izquierdo, D Schuchardt, *et al.* Dietary supplementation time with shrimp shell meal on red porgy (*Pagrus Pagrus*) skin colour and carotenoid concentration [J]. Aquaculture, 2007, 272(1): 451-457.
- [30] R T M Baker, A-M Pfeiffer, F-J Schöner, *et al.* Pigmenting efficacy of astaxanthin and canthaxanthin in fresh-water reared atlantic salmon, *salmo salar*[J]. Animal Feed Science and Technology, 2002, 99(1): 97-106.
- [31] 姜建国, 王飞, 陈倩. 类胡萝卜素功效与生物技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2008.
- [32] 时杰. 废弃虾蟹壳的资源化利用技术研究[Z]. 2011.
- [33] Jinno K, Lin Y. Separation of carotenoids by high performance chromatography with polymeric and monomeric octadecylsilylation phase[J]. Chromatography, 1995, 41(6): 311-317.
- [34] Jordi Oliver, Andreu Palou. Chromatographic determination of carotenoids in foods[J]. Journal of Chromatography, 2000, 881(1): 543-555.
- [35] 陈晋明, 王世平, 陈敏. 反相高效液相色谱法检测虾青素[J]. 化学分析计量, 2006, 5(2): 27-29.
- [36] 薄海波, 星玉秀, 雒丽丽, 等. 河豚鱼、鳗鱼和烤鳗中角黄素残留的超高效液相色谱法测定和超高效液相色谱-串联质谱法确证[J]. 分析实验室, 2009, 28(11): 48-52.
- [37] S M Rivera, R Canela-Garayoa. Analytical tools for the analysis of carotenoids in diverse materials[J]. Journal of Chromatography, 2012, 1224: 1-10.
- [38] Tomáš Řezanka, Linda Nedbalová, Irena Kolouchová, *et al.* LC-MS/APCI identification of glucoside esters and diesters of astaxanthin from the snow alga *Chlamydomonas nivalis* including their optical stereoisomers[J]. Phytochemistry, 2013(88): 34-42.