

# 肠道微生物与应激的相互影响及其调节机制

金宇航 魏婧雅 孙 鹏\*

(中国农业科学院北京畜牧兽医研究所,动物营养学国家重点实验室,北京 100193)

**摘要:** 在养殖业中,应激从多方面限制了家畜的生产性能,且各种应激因子对动物的危害也不尽相同。在近期的研究中发现,肠道微生物与应激存在着双向的影响机制,肠道微生物可通过脑-肠轴等途径与中枢系统,特别是与应激相关的下丘脑-垂体-肾上腺轴之间相互联系。本文综述了肠道微生物与应激在生产上的相互影响及其调节机制。

**关键词:** 肠道微生物;应激;脑-肠轴

**中图分类号:** S811.3

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1006-267X(2020)01-0021-07

在集约养殖生产中,动物往往处于应激状态或慢性应激状态,这阻碍动物的生长发育,危害其机体健康,大大限制了畜牧业的经济效益。最新研究发现,肠道微生物的结构可受到应激的影响,慢性应激可破坏宿主肠道微生物多样性,改变肠道微生物与宿主的相互作用,影响肠道上皮微生物的吸附和内摄作用<sup>[1]</sup>。

在以往研究中,肠道微生物更多被认为与营养消化、吸收相关,而随着分子生物学研究手段的进步和高通量测序技术的成熟,人们逐渐发现,肠道微生物不仅在消化吸收方面发挥作用,其在机体中还参与多种生理活动,发挥调节作用<sup>[2]</sup>。因此,肠道微生物研究受到越来越多的重视,肠道微生物通过脑-肠轴来影响机体的作用成为近年来的研究热点。脑-肠轴可使肠道微生物与大脑之间进行交互联系,也可双向调节肠道微生物与大脑的功能,减小应激对宿主的负面影响。下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal gland, HPA)轴是肠道微生物与应激相互连接的桥梁,也是肠道微生物与应激相互影响的主要神经调节机制,而对HPA轴两端深入的研究使得肠道微生物与应激的联系逐渐明晰。此外,除了HPA轴这一连接,肠道微生物与应激也以其他神经或

非神经、直接或间接的途径相互调节<sup>[3]</sup>。目前,一些成熟的技术已经能够运用于生产中调节肠道微生物结构,通过改变肠道微生物的组成来影响HPA轴,并进一步在生产中帮助动物缓解应激<sup>[4-6]</sup>。

## 1 动物应激

应激指外界异常刺激动物机体后,机体全身产生的一系列非特异性反应,刺激可兴奋交感神经,升高垂体和肾上腺皮质分泌的激素,升高血糖和血压,加快心率和呼吸,且使机体代谢异常<sup>[7]</sup>。持续一定程度的应激可使机体患病甚至死亡。生产实践中的应激来源很多,如饲料因子、环境因子、生物因子、人为因子等<sup>[8]</sup>。尤其常见的是运输应激,可对动物造成极大影响,甚至引起死亡<sup>[9]</sup>。

应激时,机体会消耗体内贮存的能量以缓解应激危害,维持内环境稳态,但此反应对畜牧生产十分不利<sup>[8]</sup>。应激可导致畜禽生长变缓、饲料转化率下降<sup>[10]</sup>。而营养物质吸收和利用率下降可导致母牛泌乳量下降、乳成分缺失、乳中体细胞数增多等<sup>[11]</sup>。此外,有些代谢产物以及毒素积聚于体内,可诱发实质性器官损伤,如肠道结构和形态发生改变、肠道黏膜损伤以及肝脏、肾脏肿大与功能

收稿日期:2019-06-03

基金项目:国家重点研发计划(2016YFD0500507);国家高层次人才特殊支持计划项目;中国农业科学院科技创新工程(ASTIP-IAS07)

作者简介:金宇航(1995—),男,江苏泗阳人,硕士研究生,从事反刍动物营养研究。E-mail: 749964930@qq.com

\*通信作者:孙 鹏,研究员,博士生导师,E-mail: sunpeng02@caas.cn

下降<sup>[12]</sup>。当动物受到应激影响时,血液中许多物质含量发生波动<sup>[8]</sup>,如自由基增多。自由基是机体内一种毒性因子,其可介导细胞损伤、凋亡以及基因突变<sup>[13]</sup>,体内蓄积的自由基会破坏细胞完整性和活力,破坏机体免疫功能,降低一些酶的活性<sup>[14]</sup>;应激可促进肾上腺皮质激素(adrenal cortex hormone, GC)的分泌,使机体新陈代谢发生逆转。应激对机体的细胞免疫和体液免疫有抑制作用<sup>[10]</sup>,可抑制机体免疫器官和淋巴组织的发育<sup>[12]</sup>。应激可抑制促卵泡素、促黄体素、催乳素等分泌,导致幼畜性腺发育障碍,成年家畜性腺萎缩、性欲减退。在奶牛繁殖上,应激可引起公牛的营养性阳痿、精子数量减少及精子缺陷;母牛的卵巢功能紊乱、营养性不孕、流产、受精卵着床不良以及胎儿发育迟缓,易造成胎儿吸收、流产、畸形或死胎等<sup>[10]</sup>。同时,应激还会降低动物产品质量<sup>[9]</sup>。

## 2 脑-肠-肠道微生物的交互关系

宿主的肠道被数以万亿计的微生物定植,其中大多数与宿主共同进化、相互共生。它们在营养吸收和能量代谢、维护肠道健康、影响宿主免疫功能以及脑-肠轴调节中发挥着重要作用。

脑-肠轴是由免疫、神经和神经内分泌途径构成的肠道和大脑之间的双向交流系统<sup>[15]</sup>,也被称为机体的“第二大脑”。脑-肠-肠道微生物轴由肠管、肠道上皮及其神经与肠道内部微生物共同组成,还包括多种信号分子和血脑屏障等<sup>[16]</sup>。

中枢神经系统(central nervous system, CNS)、自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)和肠神经系统(enteric nervous system, ENS)共同支配胃肠道<sup>[17]</sup>。胃肠道与CNS通过4级神经调控联系起来,形成神经-内分泌网络,是实现脑-肠-肠道微生物双向调节功能的生理结构基础。而CNS对肠道及其神经系统的调节可通过ANS的交感神经和副交感神经来实现,比如肠道局部的活动和分泌等<sup>[18]</sup>,进而可以对肠道微生物结构进行调节。

反过来,肠道微生物可刺激传入神经元经过ENS,进而到迷走神经来对CNS产生影响。给大鼠饲喂益生菌鼠李糖乳杆菌(*L. rhamnosus*),可降低其焦虑和压抑样行为,同时可导致脑内 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) mRNA表达量发

生变化<sup>[19]</sup>,可证明肠道微生物组成的改变对脑功能有影响。肠道微生物还可以通过自身的代谢产物对脑-肠轴造成影响<sup>[20]</sup>。宿主肠道内外的受体可同肠道微生物的各种代谢产物相互结合,使得宿主的神经发生变化。如小胶质细胞的成熟和功能受肠道微生物代谢产物的调节,并可进一步对CNS的功能发挥作用<sup>[21]</sup>。小胶质细胞上的Toll样受体4可由肠道微生物代谢产生的脂多糖来激活,而后小胶质细胞可释放炎症因子进入CNS<sup>[22]</sup>。小胶质细胞是CNS内的免疫细胞,在肠道和微生物失衡时,大脑中小胶质细胞被活化,可引起机体神经炎症或导致认知缺陷<sup>[23]</sup>。短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)也是微生物的一种代谢产物。SCFA可通过与G蛋白耦联受体结合,以信号分子的形式对CNS有激活作用<sup>[24]</sup>,可结合交感神经元上的受体激活交感神经系统<sup>[25]</sup>。SCFA还可穿过血脑屏障,对神经信号、神经递质产物的释放进行调控,最终对大脑功能产生影响<sup>[26]</sup>。

此外,肠道微生物变化可对成熟海马神经元(adult hippocampal neurogenesis, AHN)的形成发挥作用,进而对CNS产生影响。研究显示,在生命早期,无菌大鼠的AHN数量与正常大鼠相比有显著差异。而在大鼠断奶后植入2种微生物群,未发现大鼠AHN数量有所变化<sup>[27]</sup>,说明肠道微生物对早期AHN功能形成具有重要影响。

肠道微生物失调可导致外周血清的5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)含量下降以及肠腔内容物和尿中5-HT代谢产物及其前体物含量降低<sup>[28]</sup>。因此,肠道微生物可间接调节大脑中5-HT前体物含量来调节宿主的神经功能,或通过改变中枢及外周的一些神经递质含量对CNS进行调节。

大脑和肠道的这2个系统的相互作用关系包括神经、内分泌、免疫等方面,这些变化都可双向地引起2个系统的功能发生改变。微生物可通过脑-肠-肠道微生物轴对CNS的发育和功能造成影响<sup>[20]</sup>,这是肠道微生物对应激产生调节作用的生理基础。

## 3 肠道微生物与应激相互作用

脑-肠轴在调节应激方面的重要性早就得到了认可,而最近肠道微生物又成为控制脑-肠轴的

一个关键角色<sup>[29]</sup>。

### 3.1 应激对肠道微生物的影响

在啮齿动物模型中,早期应激明显改变了动物肠道微生物的组成,且这样的改变可持续到成年阶段<sup>[30]</sup>。如母子分离等生命早期的应激会对肠道微生物区系的组成产生长期影响,足以改变个体肠道微生物的组成<sup>[31-32]</sup>。与无应激的幼鼠相比,新生时期应激的雄性大鼠成年后肠道微生物发生了变化,特别是大肠杆菌和拟杆菌比例明显升高<sup>[33]</sup>。同样,母鼠产后 2~12 d 的分离应激降低了小鼠成年后肠道中厚壁菌和拟杆菌的比例,并增加了与炎症相关的微生物种类,包括阿克曼菌属(*Akkermansia*)、屈挠杆菌属(*Flexibacter*)和普雷沃氏菌属(*Prevotella*)等菌属的相对丰度<sup>[34]</sup>。从这些现象不难发现,应激可导致动物机体肠道微生物的改变。

HPA 轴是神经内分泌系统的组成部分,是机体感知内稳态失衡时的反应部位。下丘脑室旁核是 HPA 轴的通路终点,室旁核的中间小细胞神经元聚集着各种应激相关的信号,因此对室旁核的影响即是对应激轴的影响<sup>[35]</sup>。HPA 轴还是慢性轻度应激(chronic mild stress, CMS)的主要应激反应系统。暴露于 CMS 环境中,通过注射糖皮质激素受体拮抗剂<sup>[36]</sup>或肾上腺切除术<sup>[37]</sup>可以缓解应激。此外,通过长期外源供应皮质酮可激活 HPA 轴,并进而导致应激相关疾病<sup>[38-39]</sup>。

应激可通过 HPA 轴激活神经内分泌系统<sup>[40]</sup>。当动物处于肠应激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)状态下,或肠道的炎性调节子失调以及脑-肠轴异常时,CNS 通过 HPA 轴调控胃肠道释放应激激素,增加黏膜免疫的活化应答,肠道上皮细胞的通透性增加;也可通过迷走神经影响 ANS,使微生物所处的肠道环境发生变化;还可通过调控神经内分泌细胞、免疫细胞及一些信号分子、细胞因子、抗菌肽等对肠道微生物的结构造成影响<sup>[41]</sup>。皮质酮可改变肠道的通透性并对肠道的屏障功能产生影响,主要作用于肠道的免疫细胞。HPA 轴可调节皮质酮的分泌,进而影响肠道微生物<sup>[42]</sup>。

应激还可通过其他神经通路影响肠道微生物。当动物处于应激状态下,去甲肾上腺素能神经元受到影响,导致去甲肾上腺素释放增加并进入体循环,可影响胃肠道系统中固有微生物群在

肠道内的生长,增加宿主对微生物感染的易感性。比如热应激、创伤应激可导致肠道微生物的结构失衡<sup>[43]</sup>。

某些应激对动物产生影响后,即使去除了应激源,机体并不能很快恢复,而神经系统调节机制对此种现象缺乏合理解释。因此,一种观点指出应激损伤肠道屏障并产生一系列应激症状。正常的肠道微生物结构具有维持肠道黏膜完整和保护肠道健康的作用。但在应激情况下,由于肠道黏膜脱落,肠道免疫功能被破坏,使得肠道微生物的结构遭到破坏,进而引起更多的内毒素透过肠道渗透到血液中<sup>[44]</sup>。猪处于热应激状态时,其肠道黏膜结构受到严重损伤,各段肠道的绒毛长度变短、隐窝深度变浅、绒毛长度与隐窝深度的比值降低且绒毛宽度显著变窄,这些原因使得病原菌更容易侵入机体,破坏肠道内微生物的结构<sup>[45]</sup>,此种观点也同样证明了应激对肠道微生物的组成结构有一定的影响。

### 3.2 肠道微生物对应激的反馈调节

肠道微生物能够通过脑-肠轴通路反向影响 HPA 轴的发育。有试验表明,无菌动物的 HPA 轴在应激时有更强的反应<sup>[41]</sup>。与无特定病原体(SPF)小鼠相比,成年无菌小鼠受到轻微应激时,机体释放大量的促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)和肾上腺素,而对其移植 SPF 小鼠的粪便后,此反应可被部分缓解,粪便秘植越早,缓解作用越明显。若接种双歧杆菌,此反应可完全缓解<sup>[6]</sup>。造成这种现象的原因可能是应激可增加肠道通透性<sup>[46-48]</sup>,从而造成肠道微生物移位。而细菌移位可增加血液中细胞因子浓度,使 HPA 轴对应激诱导的激活更加敏感,从而加重应激状态下的行为<sup>[49-52]</sup>。相反,益生菌可减缓慢性应激对小鼠肠道通透性的增加,也足以减少应激引起的交感神经兴奋和 HPA 轴激活<sup>[53]</sup>。虽然有临床试验揭示了 HPA 轴是微生物影响中枢的重要途径<sup>[54]</sup>,但其具体机制尚且不明。此外,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)、C-fos 基因在无菌大鼠体内的表达有所减少,而这些因子对脑的功能都有一定的促进作用<sup>[6]</sup>。这也可证明缺少稳定的微生物群落使机体的脑功能发育不全面,从而缺乏对应激的抵抗能力。

在生产上具有重要意义的是通过对肠道微生物调节,使肠道微生物结构趋于稳定并抵抗应激,继而增加动物的生产效益。研究表明,通过植入益生菌、抗生素、粪便菌体到无菌动物体内,能够调节机体内肠道微生物组成结构,进而可促进宿主抵抗应激;在感染鼠柠檬酸杆菌之前连续7 d服用益生菌,原本受感染而紊乱的微生物结构可明显得到恢复,且由应激导致的脑功能改变也有了改善<sup>[55]</sup>。

迷走神经在脑-肠-肠道微生物之间的交互起到非常重要的连接作用。切断小鼠的迷走神经,添加益生菌不会导致其行为改变。同样,在迷走神经切断的大鼠体内添加双歧杆菌也不会导致其行为改变<sup>[56]</sup>。鼠李糖杆菌能使大脑中特定区域内GABA受体亚基的表达发生改变,结果导致GABA<sub>B1b</sub>受体mRNA在杏仁核和海马体中的表达量减少,在皮层中的表达量增加;GABA<sub>A2</sub>受体mRNA的分布则与之正相反。而对小鼠采取膈下迷走神经切断术,这些变化都将消失,证实了迷走神经参与了微生物影响机体行为的过程<sup>[21]</sup>,这些研究也同样证明了机体对动物肠道微生物与应激的组成通过脑-肠-肠道微生物轴相互联系。

应激对肠道微生物结构的影响可通过神经内分泌和改变肠道形态结构等途径。然而,肠道微生物提高机体对应激的抵抗作用虽然在多项试验中得以验证,但是其具体机制目前仍需深入探索。

#### 4 小结

随着规模化养殖的全面发展,我国的畜牧业产值逐步增长,但规模化养殖无疑是一把双刃剑。由于管理和环境仍存在缺陷,规模化养殖所带来的应激在一定程度上限制了动物的生产潜力,而解放这一部分生产潜力也是畜牧业科研单位的主要目标。肠道微生物对应激的调节作用为我们解决动物应激提供了一条新的思路,维持正常完整的肠道微生物结构和组成可对动物应激产生有效的抵抗作用,有利于提高动物生产性能。而肠道微生物调节动物应激的相关机制目前尚有待阐明,通过进一步深入研究,系统深入地了解肠道微生物在缓解应激方面的作用并将其应用于生产实践必将大有可为。

#### 参考文献:

[1] GALLEY J D, NELSON M C, YU Z T, et al. Expo-

sure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota [J]. *BMC Microbiology*, 2014, 14: 189

- [2] URSELL L K, HAISER H J, VAN TREUREN W, et al. The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146 (6): 1470-1476.
- [3] 李士泽,袁学军,杨玉英,等.浸水冷应激对雏鸡某些酶活性及消化道粘膜充血的影响[J].应用与环境生物学报,2001,7(3):267-270.
- [4] COLLINS S M, KASSAM Z, BERCIK P. The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: experimental evidence and clinical implications [J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2013, 16 (3): 240-245.
- [5] BERCIK P, DENOU E, COLLINS J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141 (2): 599-609.e3.
- [6] SUDO N, CHIDA Y, AIBA Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice [J]. *The Journal of Physiology*, 2004, 558 (1): 263-275.
- [7] 黄学康.应激反应对养猪生产的影响及防治[J].畜禽业,2011(3):22-24.
- [8] 董德宽,李光辉,傅小平,等.应激因子的种类及减轻应激的若干措施[J].乳业科学与技术,2003,26(2):81-84.
- [9] 周保芹,王庆泽.畜禽运输性应激产生的原因与危害[J].当代畜禽养殖业,2016(10):53.
- [10] 宋冰玲.畜禽应激的危害及抗应激技术[J].现代化农业,2006(1):23-25.
- [11] 郭辉,杨膺白,李丽莉.奶牛热应激研究进展[J].乳业科学与技术,2007,30(2):101-104.
- [12] 王永华.应激对动物的危害及其防治对策[J].养殖技术顾问,2012(2):22.
- [13] 韩月,黄友解,王友明.氧化应激对动物肠道的危害及其营养学缓解措施[J].上海畜牧兽医通讯,2017(4):44-49.
- [14] 郑萍.氧化应激对仔猪精氨酸代谢和需求特点的影响及机制研究[D].博士学位论文.雅安:四川农业大学,2010.
- [15] 罗佳,金锋.肠道菌群影响宿主行为的研究进展[J].科学通报,2014,59(22):2169-2190.
- [16] 邓琦蕾,申元英.肠道微生物群在脑-肠-微生物轴中作用机制的研究进展[J].实用医学杂志,2017,33(14):2404-2407.

- [17] MULAK A, BONAZ B. Irritable bowel syndrome; a model of the brain-gut interactions [J]. *Medical Science Monitor; International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2004, 10 (4): RA55-62.
- [18] MAYER E A. Gut feelings; the emerging biology of gut-brain communication [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2011, 12 (8): 453-466.
- [19] BRAVO J A, FORSYTHE P, CHEW M V, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108 (38): 16050-16055.
- [20] 朱锡群, 易伟. 微生物群-脑-肠轴和中枢神经系统研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2018, 17 (7): 748-752.
- [21] ERNY D, HRABĚ DE ANGELIS A L, JAITIN A, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS [J]. *Nature Neuroscience*, 2015, 18 (7): 965-977.
- [22] MAES M, TWISK F N M, KUBERA M, et al. Increased IgA responses to the LPS of commensal bacteria is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity in chronic fatigue syndrome [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2012, 136 (3): 909-917.
- [23] 赵莹, 付军. 肠道菌群与心血管疾病的研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34 (5): 1443-1444.
- [24] KIMURA I, OZAWA K, INOUE D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43 [J]. *Nature Communications*, 2013, 4: 1829.
- [25] KIMURA I, INOUE D, MAEDA T, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41) [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108 (19): 8030-8035.
- [26] FROST G, SLEETH M L, SAHURI-ARISOYLU M, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism [J]. *Nature Communications*, 2014, 5: 3611.
- [27] OGBONNAYA E S, CLARKE G, SHANAHAN F, et al. Adult hippocampal neurogenesis is regulated by the microbiome [J]. *Biological Psychiatry*, 2015, 78 (4): e7-e9.
- [28] DANG J, HANI A A, AMICHAJ M M, et al. Mo1053 systematic review of diagnostic criteria for IBS demonstrates poor validity and utilization of ROME III [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142 (Suppl. 5): 580-583.
- [29] FOSTER J A, RINAMAN L, CRYAN J F. Stress & the gut-brain axis; regulation by the microbiome [J]. *Neurobiology of Stress*, 2017, 7: 124-136.
- [30] JAŠAREVIĆ E, HOWARD C D, MISIC A M, et al. Stress during pregnancy alters temporal and spatial dynamics of the maternal and offspring microbiome in a sex-specific manner [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 44182.
- [31] GAREAU M G, JURY J, MACQUEEN G, et al. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation [J]. *Gut*, 2007, 56 (11): 1522-1528.
- [32] UCHIDA S, HARA K, KOBAYASHI A, et al. Early life stress enhances behavioral vulnerability to stress through the activation of REST4-mediated gene transcription in the medial prefrontal cortex of rodents [J]. *Journal of Neuroscience*, 2010, 30 (45): 15007-15018.
- [33] GARCÍA-RÓDENAS C L, BERGONZELLI G E, NUTTEN S, et al. Nutritional approach to restore impaired intestinal barrier function and growth after neonatal stress in rats [J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2006, 43 (1): 16-24.
- [34] PUSCEDDU M M, EL AIDY S, CRISPIE F, et al. N-3 Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) reverse the impact of early-life stress on the gut microbiota [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (10): e0139721.
- [35] 路翠艳, 潘芳. 应激反应中 HPA 轴的中枢调控和免疫调节 [J]. *中国行为医学科学*, 2003, 12 (3): 353-355.
- [36] WU L M, HAN H, WANG Q N, et al. Mifepristone repairs region-dependent alteration of Synapsin I in hippocampus in rat model of depression [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32 (12): 2500-2510.
- [37] CHEN J, WANG Z Z, ZUO W, et al. Effects of chronic mild stress on behavioral and neurobiological parameters-role of glucocorticoid [J]. *Hormones and Behavior*, 2016, 78: 150-159.
- [38] KVARTA M D, BRADBROOK K E, DANTRASSY H M, et al. Corticosterone mediates the synaptic and behavioral effects of chronic stress at rat hippocampal temporoammonic synapses [J]. *Journal of Neurophysi-*

- ology, 2015, 114(3):1713-1724.
- [39] MICALE V, DRAGO F. Endocannabinoid system, stress and HPA axis[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2018, 834:230-239.
- [40] DI LEO V, SODERHOLM J D, YANG P C, et al. Portal hypertension induces penetration of bacteria in intestinal mucosa-implications for bacterial translocation[J]. *Digestive and Liver Disease*, 2002, 34( Suppl.1 ): A45.
- [41] WANG Y, KASPER L H. The role of microbiome in central nervous system disorders[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2014, 38:1-12.
- [42] 黄涛, 王坤, 程蜀琳. 肠道微生物-肠-脑轴在运动促进认知功能中的潜在作用[J]. *中国运动医学杂志*, 2017, 36(9):823-828.
- [43] 王忠堂, 姚咏明, 肖光夏, 等. 烫伤大鼠肠源性细菌移位危险性多因素分析[J]. *解放军医学杂志*, 2002, 27(9):770-773.
- [44] 周勃. 肠道微生物与应激和免疫的关系[J]. *新饲料*, 2010(9):39-42.
- [45] 胡艳欣, 肖冲, 余锐萍, 等. 热应激对猪肠道结构及功能的影响[J]. *科学技术与工程*, 2009, 9(3):581-586.
- [46] GAREAU M G, SILVA M A, PERDUE M H. Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage[J]. *Current Molecular Medicine*, 2008, 8(4):274-281.
- [47] MAES M, LEUNIS J C. Normalization of leaky gut in chronic fatigue syndrome (CFS) is accompanied by a clinical improvement: effects of age, duration of illness and the translocation of LPS from Gram-negative bacteria[J]. *Neuroendocrinology Letters*, 2008, 29(6):902-910.
- [48] AIT-BELGNAOUI A, COLOM A, BRANISTE V, et al. Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice[J]. *Neurogastroenterology & Motility*, 2014, 26(4):510-520.
- [49] KEIGHTLEY P, PAVLI P, PLATTEN J, et al. Gut feelings 2. Mind, mood and gut in inflammatory bowel disease: approaches to psychiatric care[J]. *Australasian Psychiatry*, 2015, 23(4):407-410.
- [50] SMYTHIES L E, SMYTHIES J R. Microbiota, the immune system, black moods and the brain-melancholia updated[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2014, 8:720.
- [51] LUNA R A, FOSTER J A. Gut brain axis: diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2015, 32:35-41.
- [52] MAES M, KUBERA M, LEUNIS J C, et al. In depression, bacterial translocation may drive inflammatory responses, oxidative and nitrosative stress (O&NS), and autoimmune responses directed against O&NS-damaged neopeptides[J]. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2013, 127(5):344-354.
- [53] AIT-BELGNAOUI A, DURAND H, CARTIER C, et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37(11):1885-1895.
- [54] HANTSOO L, JAŠAREVIĆ E, CRINITI S, et al. Childhood adversity impact on gut microbiota and inflammatory response to stress during pregnancy[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2019, 75:240-250.
- [55] GAREAU M G, WINE E, RODRIGUES D M, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice[J]. *Gut*, 2011, 60(3):307-317.
- [56] BERCIK P, PARK A J, SINCLAIR D, et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication[J]. *Neurogastroenterology & Motility*, 2011, 23(12):1132-1139.

## Interaction between Stress and Intestinal Microorganism and Its Regulatory Mechanism

JIN Yuhang WEI Jingya SUN Peng\*

(State Key Laboratory of Animal Nutrition, Institute of Animal Science, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China)

**Abstract:** Stress limits the production performance of livestock in many aspects in the breeding industry, and various stress factors have different harms to animals. In recent studies, it has been found that there is a bidirectional influence mechanism between intestinal microorganism and stress, and intestinal microorganism can interact with the central system, especially the stress-related hypothalamic-pituitary-adrenal axis, through the brain-intestinal axis. This article reviewed the interaction of intestinal microorganism and stress on production and its regulatory mechanism. [ *Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2020, 32(1):21-27 ]

**Key words:** intestinal microorganism; stress; brain-intestinal axis