

微量元素对肠道功能影响的研究现状

邓雨欣, 仇莉丽, 黄千千, 胡萌晓, 孙宇辰, 张彤, 王晓玉*
(中国农业大学食品科学与营养工程学院, 北京 100083)

摘要: 肠道是机体重要的消化吸收和免疫屏障器官, 维持其正常生理功能对于机体健康至关重要。微量元素可调控肠道细胞转运蛋白、粘膜紧密连接蛋白、免疫蛋白以及肠道干细胞中 Wnt 信号通路相关蛋白的表达, 在维持肠道屏障的完整性、增强肠道免疫功能以及促进肠道干细胞增殖分化方面具有重要作用。然而, 不合理摄入微量元素可能导致肠道损伤, 对肠道功能产生负面影响。因此明确微量元素对肠道功能的调控机制对指导微量元素的合理膳食具有重要意义。本文综述了铁、铜、锌等微量元素对肠道功能影响的相关研究, 详细阐述了微量元素对肠道屏障、消化吸收和肠道干细胞的调控机制, 并讨论了体内微量元素的缺乏和过量对肠道功能的负面影响, 以期为肠道健康相关研究提供理论支撑, 并为合理摄入微量元素和治疗相关疾病等方面提供理论依据和科学指导。

关键词: 微量元素; 免疫功能; 肠道屏障功能; 消化吸收; 肠道干细胞

文章编号: 1673-9078(2025)11-359-366

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2025.11.1229

Research Status of the Impact of Trace Elements on Intestinal Functions

DENG Yuxin, QIU Lili, HUANG Qianqian, HU Mengxiao, SUN Yuchen, ZHANG Tong, WANG Xiaoyu*
(College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China)

Abstract: The intestine is an important organ for digestion, absorption, and an immune barrier in the body, and maintaining its normal physiological function is crucial for the body health. Trace elements can regulate the expression of intestinal cell transporters, mucosal tight junction proteins, immune proteins, and Wnt signaling pathway-related proteins in intestinal stem cells, and play an important role in maintaining the integrity of the intestinal barrier, enhancing intestinal immune function, and promoting the proliferation and differentiation of intestinal stem cells. However, improper intake of trace elements may lead to intestinal damage and affect negatively intestinal functions. Therefore, it is of great significance to clarify the mechanisms underlying the regulatory effects of trace elements on intestinal function, to guide the rational dietary intake of trace elements. In this paper, the effects of trace elements such as iron, copper, and zinc on intestinal function are reviewed. The mechanisms of the regulatory actions of trace elements towards the intestinal barrier, digestion and absorption, and intestinal stem cells are described in detail. The negative impacts of insufficient or excessive trace elements on intestinal functions are also discussed, aiming to provide a theoretical basis for intestinal health-related research, and offer a theoretical basis and scientific guidance for rational intake of trace elements and the treatment of related diseases.

Key words: trace elements; immune function; intestinal barrier function; digestion and absorption; intestinal stem cells

引文格式:

邓雨欣,仇莉丽,黄千千,等.微量元素对肠道功能影响的研究现状[J].现代食品科技,2025,41(11):359-366.

DENG Yuxin, QIU Lili, HUANG Qianqian, et al. Research status of the impact of trace elements on intestinal functions [J]. Modern Food Science and Technology, 2025, 41(11): 359-366.

收稿日期: 2024-08-20 ; 修回日期: 2024-11-20 ; 接受日期: 2024-11-22

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (32001676)

作者简介: 邓雨欣 (2003-), 女, 本科在读, 研究方向: 食品科学, E-mail : dengyuxin@cau.edu.cn

通讯作者: 王晓玉 (1988-), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 食品营养与代谢, E-mail : xy.wang@cau.edu.cn

微量元素是指在人体内含量少于万分之一的矿物质。尽管其在体内的含量较低,但具有较高的生物活性,对于维持和调节体内多种生理活动至关重要,尤其是在维持肠道健康方面。铁、铜、锌等微量元素能通过影响肠道干细胞的增殖和分化,参与肠道上皮细胞的更新和修复过程。其次,微量元素对于增强肠道的免疫功能的作用也不容忽视。在肠道内,铁是促进免疫细胞分泌免疫因子的必需元素,可增强肠道免疫功能;铜则可调节紧密连接蛋白的表达,维持肠道的屏障;而锌则可通过调节抗菌蛋白以及促炎分子的表达,提高肠道免疫功能^[1-3]。然而,不合理膳食会导致微量元素失衡,可能对肠道功能产生一定的负面影响,如出现炎症及肠道屏障破坏等问题。因此,研究微量元素对肠道功能的影响对于科学补充微量元素、避免发育不良以及治疗因微量元素缺乏而导致的肠道疾病等具有重要的意义。现有研究多集中于微量元素对肠道消化吸收和屏障功能的影响,为了深入探讨其调控肠道功能的机制,文章对铁、铜、锌等微量矿元素在肠道干细胞增殖分化、免疫功能增强、肠道屏障维护中的作用进行了系统总结,以明确这些元素在维持肠道稳态中的关键作用。同时,通过结合 TOC 模式图,总结微量元素参与调控肠道功能的多重机制(见图1),为合理摄入微量元素和治疗相关疾病等方面提供理论依据和科学指导。

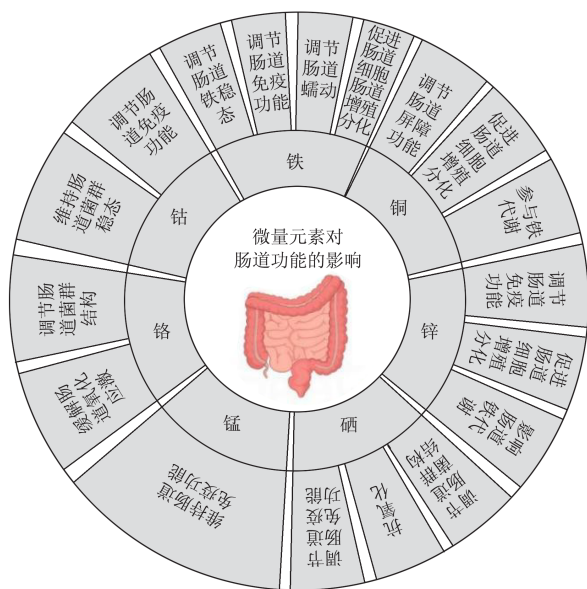


图1 微量元素对肠道功能的影响 TOC 模式图

Fig.1 Effect of trace elements on intestinal function TOC model diagram

1 铁元素对肠道功能的影响

铁（Iron, Fe）在机体中铁通常以 Fe²⁺ 的形式被肠道细胞吸收利用。因此, Fe²⁺ 在维持肠道铁稳态、调

节肠道免疫功能、促进肠道细胞增殖分化、影响肠道蠕动等方面具有重要作用^[4,5]。因此,保持适当的铁摄入对于维持肠道健康和功能至关重要。

1.1 维持肠道铁稳态

转铁蛋白（Transferrin, TF）和铁蛋白参与调节小肠中铁的吸收、转运及储存,对维持肠道铁稳态具有重要作用^[6,7]。小肠中,血红素铁以完整的金属卟啉环形式进入小肠肠道上皮细胞,在胞浆血红素氧化酶的作用下,释放出游离的 Fe²⁺。非血红素铁在细胞刷状缘的铁还原酶作用下被还原为 Fe²⁺,再通过刷状缘的二价金属转运蛋白1（Divalent Metal Transporter 1, DMT1）,被吸收进入小肠肠道上皮细胞。胞浆内的铁部分可通过铁蛋白储存于小肠肠道上皮细胞中,维持肠道铁稳态平衡^[7,8]。另一部分通过基底侧的膜铁输出蛋白（Ferroportin, FPN）进入血液,经氧化酶氧化成 Fe³⁺ 后与 TF 结合,输送到全身各处。二者共同作用,维持小肠铁稳态平衡。

1.2 调节肠道免疫功能

铁可促进免疫因子的分泌,保护肠道免受病原菌侵袭和炎症反应,增强肠道免疫功能。一项对小肠的研究中通过分析仔猪小肠免疫细胞因子的表达水平发现,补充 FeH₂O₄S 能增加免疫细胞因子,尤其能够增强单核细胞的吞噬作用,从而保护仔猪的小肠免受炎症的损伤,说明铁可通过促进免疫细胞分子表达,增强小肠免疫功能^[9]。一项对大肠的研究中发现对患结肠炎的小鼠进行补充 FeH₂O₄S 能够显著降低结肠中白介素6、白细胞介素1β（Interleukin-1β, IL-1β）、肿瘤坏死因子-α等炎症因子的水平,说明通过对下调大肠中免疫因子的分泌,铁可能具有缓解结肠炎等炎症反应的功能^[10]。

缺铁会破坏肠道屏障受损,可能会导致免疫功能下降。Deng 等^[4]发现与饲料中添加 300 mg/kg FeSO₄（铁的正常添加量）的仔猪相比,饲粮中添加 150 mg/kg FeSO₄ 的仔猪其回肠绒毛高度显著下降,说明缺铁会破坏小肠绒毛形态。Pu 等^[9]通过对比缺铁组仔猪和补铁组仔猪,发现缺铁组仔猪小肠粘膜对乳糖的通透性高于补铁组的通透性,而补铁可使其恢复正常,说明缺铁会导致小肠屏障受损,影响小肠免疫功能。

过量铁会导致肠道的氧化应激,从而损伤肠道屏障,影响免疫功能。方升林^[11]研究发现给大鼠灌胃 24 mg/kg FeSO₄ 后,血清中荧光异硫氰酸荧光素葡聚糖-4 含量显著升高,十二指肠的跨膜电阻显著降低,说明过量补铁会导致小肠通透性增加,损伤肠道屏障。此外,过量补铁会使大鼠小肠中肠粘膜分泌型免

疫球蛋白和紧密连接蛋白 ZO-1 (Zonula Occludens-1, ZO-1) 水平显著降低, 表明铁摄入过量会破坏小肠上皮细胞间的紧密连接^[12]。Liang 等^[10]研究发现大肠铁过载会导致杯状细胞粘液分泌过多, 导致大肠氧化应激水平增加。此外, Xia 等^[12]研究发现给小鼠长期饲喂高铁饲料(含 286 mg/kg 柠檬酸铁)会改变小鼠结肠中菌群多样性和组成, 使致病菌瘤胃球菌属、多尔氏菌属、粘螺旋菌属富集, 损害结肠屏障。因此, 应注意合理补铁, 以维持肠道免疫功能的平衡。

1.3 促进肠道细胞增殖分化

铁通过参与调节 Notch 及 Wnt 信号通路, 促进肠道细胞增殖分化。高剂量铁能使肠道干细胞处于活跃增殖状态, 影响肠道干细胞的增殖分化。Zhang 等^[13]研究发现患结肠炎的小鼠被高铁(含 450 mg/kg FeSO_4)饲料喂养后, 其杯状细胞数量显著增加, 增殖标志 Ki67 蛋白表达水平显著增加, 说明高剂量补铁可使大肠肠道干细胞的活性增强。同时, Notch 信号通路中关键蛋白 Jagged 2 重组蛋白的表达水平增加, 说明高剂量的铁能够通过上调 Jagged 2 等 Notch 配体基因, 激活 Notch 受体, 进而释放 Notch 胞内结构域 (Notch Intracellular Domain, NICD), NICD 进入细胞核后调控靶基因的表达, 促进干细胞自我更新和向功能性肠道细胞分化。进一步研究表明, 补铁也能够通过 Wnt 信号通路调控干细胞的增殖, 对肠道发育有明显的促进作用。Zhou 等^[14]利用仔猪模型研究发现仔猪补 FeSO_4 后小肠中 Ki67 阳性细胞的数量显著上升, 说明补铁能够促进小肠细胞的增殖, 尤其增强了干细胞的活性。并且研究发现, 补铁后小鼠小肠细胞中的 β -catenin 表达水平增加, 说明铁作为 Wnt 信号通路的调节因子, 能促进 β -catenin 在细胞内的积累, β -catenin 进入细胞核后与 T 细胞特异性转录因子 / 淋巴特异性转录增强因子 (T Cell Factor/Lymphoid Enhancer Factor Family, TCF/LEF) 结合, 激活与细胞增殖相关的基因, 从而促进肠道干细胞的增殖和分化。因此, 铁能作为细胞因子激活信号通路, 促进肠道干细胞的增殖 (见图 2)。

1.4 调节肠道蠕动

肠道中的铁会通过增加肠道静息状态下 5-羟色胺的释放, 来增强肠道的蠕动功能, 但铁对于肠道蠕动的作用具有剂量依赖性。Wang 等^[15]通过构建不同铁水平豚鼠模型, 发现低剂量铁 (1.0 mmol/L) 可增强肠道的兴奋性和蠕动能力, 而高剂量铁 (2.5 mmol/L 以上) 则会显著抑制肠道的收缩功能。一项针对孕妇

的研究也有类似的发现, 孕妇从妊娠前三个月开始服用含 4.2 mg 延胡索酸亚铁胶囊可有效缓解便秘和腹胀, 说明低剂量铁可以在一定程度上调节孕妇肠道蠕动, 缓解消化不良症状^[16]。因此, 在治疗需要服用铁补充剂的相关疾病如缺铁性贫血等时, 应注意摄入量, 避免出现腹胀或腹泻等副作用。

2 铜元素对肠道功能的影响

铜 (Copper, Cu) 以 Cu^{2+} 的形式被肠道吸收。在机体中, Cu^{2+} 可通过多种方式发挥抗氧化作用, 包括调节超氧化物歧化酶活性、抑制 Fe^{2+} 偶氮反应以及与谷胱甘肽过氧化物酶协同作用, 从而减少自由基对细胞的损害^[17]。在肠道中, 铜对于改善肠道屏障以及促进肠道干细胞增殖分化具有重要作用。

2.1 调节肠道屏障功能

铜能够调节紧密连接蛋白的表达, 从而改善肠道的屏障功能。沈一茹等^[18]通过分析不同铜水平肉鸡的小肠紧密连接蛋白基因表达, 结果发现补充 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (140 mg/kg) 可促进空肠粘膜 ZO-1 蛋白的表达。Lin 等^[19]通过对患小肠炎症的小鼠进行铜干预, 发现补铜能上调并恢复小鼠小肠细胞中 ZO-1 以及缺氧诱导因子 1 α (Hypoxia-inducible Factor-1 α , HIF-1 α) 的表达。这些研究表明, 膳食铜能调节小肠中的 HIF-1 α 信号通路和紧密连接蛋白的表达, 缓解小肠炎症, 从而改善小肠的屏障功能。而缺铜则会降低肠道免疫功能, 有研究表明缺铜会导致抗氧化酶的活性下降, 活性氧的积累增加, 破坏肠道黏膜屏障, 导致肠道更容易受到病原体的入侵^[20]。

此外, 铜能调节肠道菌群结构, 从而影响肠道屏障功能。白雨曼等^[21]研究发现高铜水平肉鸡盲肠的组织形态及微生物群落后发现高铜日粮 (含 CuSO_4 330 mg/kg) 能显著降低盲肠绒毛高度, 并且提高厚壁菌门丰度, 降低拟杆菌门丰度。肉鸡盲肠中的优势菌门为拟杆菌门, 说明过量铜的摄入会使大肠中的优势菌门丰度下降, 破坏其肠道菌群结构, 影响肠道屏障功能。因此, 铜可通过影响肠道中优势菌门丰度, 影响肠道屏障功能。

2.2 促进肠道细胞增殖分化

铜与铁相似, 也可通过调节 Wnt 信号通路, 促进肠道细胞的增殖分化 (见图 2)。高剂量 Cu^{2+} 能够增强肠道细胞的增殖和分化。Yin 等^[21]研究发现高铜 (125 mg/kg) 饲料会导致断奶仔猪空肠中 Ki67 阳性细胞数量及细胞脱落率显著增加, 说明高铜可促进肠

道细胞的更新。郭颂歌^[23]发现向小鼠空肠类器官培养液中添加 0.1 和 1 mg/L 的 CuSO_4 均能显著增强其肠道干细胞标记物富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白偶联受体和 Ephrin B 型受体的表达。通过进一步研究发现, CuSO_4 能作为 Wnt 信号通路的调节因子上调肠道干细胞中 β -catenin 的表达。 Cu^{2+} 作为 Wnt 信号通路的调节因子, 通过铜离子转运蛋白 1 进入肠道干细胞, 刺激 Wnt 信号通路, 从而使 β -catenin 在肠道干细胞细胞质中积累。随后, β -catenin 转移至细胞核中, 与 TCF/LEF 转录因子结合, 从而促进肠道干细胞的增殖分化 (见图 2)。

此外, 铜对 Wnt 信号通路的作用与摄入量密切相关。杨清^[24]研究发现 10 $\mu\text{mol/L}$ $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 可以显著提高仔猪空肠类器官的出芽效率, 而 100 $\mu\text{mol/L}$ $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 则会显著抑制类器官的出芽效率, 说明适量的铜能增强肠道干细胞的活性, 但过量摄入则可能会产生负面影响。

2.3 参与铁代谢

在哺乳动物的肠道和肝脏中, 铁和铜的代谢互相影响, 铜蓝蛋白在其中起到了关键作用 (见图 3)。铜蓝蛋白通过与小肠细胞上的铁转运蛋白结合, 将 Fe^{2+} 氧化为能与 TF 结合的 Fe^{3+} , 促进了铁的吸收和转运^[25]。因此, 当体内缺铜时, 铜蓝蛋白也会缺乏, 使 Fe^{2+} 无法氧化为 Fe^{3+} , 进而不能与 TF 结合, 导致铁代谢异常, 甚至会引发缺铁性贫血^[26]。

3 锌元素对肠道功能的影响

锌 (Zinc, Zn) 在体内以 Zn^{2+} 形式存在, 作为抗氧化酶的重要辅因子, 能减少氧自由基对肠粘膜的损伤, 改善肠道免疫功能。其次, 锌还参与 DNA 的合成和肠道细胞的增殖分化^[27,28]。此外, 锌还能够参与调控肠道内铁稳态。因此, 锌对于维护肠道健康至关重要。

3.1 调节肠道免疫功能

锌在肠道内能通过上调抗氧化酶以及肠道上皮细胞抗菌蛋白基因的表达, 下调促炎因子的基因表达, 维护肠道屏障, 提高肠道免疫功能。Liu 等^[29]通过对比补锌 (ZnSO_4) 前后仔猪小肠的抗氧化能力, 发现补锌 (ZnSO_4) 能促进含锌抗氧化酶的合成, 说明补锌能提高仔猪小肠对氧自由基的清除能力, 有助于减轻断奶后应激引发的炎症损伤, 维持小肠健康。锌还

能调控肠道免疫系统信号传导, 从而调节肠道免疫功能。Kalita 等^[30]通过对比补锌前后仔猪小肠中免疫细胞数量, 结果显示补锌后仔猪小肠粘膜内层出现簇状细胞, 说明补锌可促进小肠中免疫细胞增殖。此外, 锌可通过参与调控免疫细胞内的信号通路, 如抑制小肠腺苷酸活化蛋白激酶和 NF- κB 信号通路, 进而调节肠道免疫系统^[30]。刁慧等^[31]通过给断奶仔猪补锌, 发现补锌后 IL-1 β 基因水平显著降低, 粘蛋白 2 (Mucin 2, MUC2) 基因水平显著升高, 说明锌可通过抑制促炎因子的表达, 促进肠道紧密连接蛋白的表达, 增强肠道免疫功能。Wang 等^[32]通过对患有结肠炎的小鼠补充葡萄糖酸锌, 发现补锌能显著降低其大肠中变形菌和肠杆菌的丰度, 并且能显著增加肠道优势菌群拟杆菌门、厚壁菌门和副拟杆菌门的丰度, 说明补锌能通过改善肠道菌群结构, 从而缓解因肠道菌群失调而导致的肠道炎症反应。

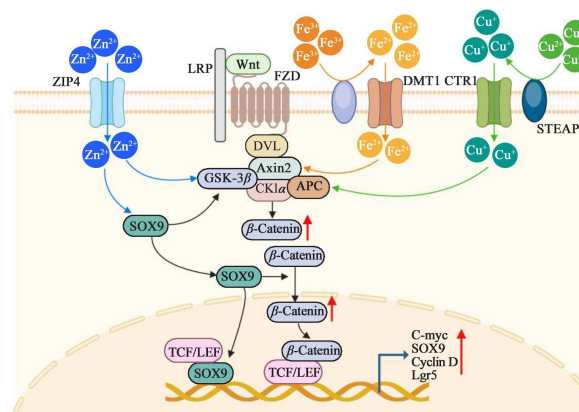


图 2 金属离子调节肠道干细胞内 Wnt 信号通路促进增殖分化机制图

Fig.2 Mechanism diagram of metal ions regulating the Wnt signaling pathway in intestinal stem cells to promote proliferation and differentiation

注: Zn^{2+} : 锌离子; Fe^{2+} : 亚铁离子; Fe^{3+} : 铁离子; Cu^{2+} : 铜离子; Cu^{+} : 亚铜离子; ZIP4: 锌转运蛋白 4; DCYTB: 十二指肠细胞色素 b; DMT1: 二价金属离子转运蛋白 1; CTR1: 铜离子转运蛋白 1; STEAP: 前列腺六跨膜上皮抗原; LRP: 低密度脂蛋白受体相关蛋白; FZD: 卷曲蛋白; DVL: 蓬乱蛋白; Axin2: 轴抑制蛋白 2; GSK-3 β : 糖原合成酶激酶 3 β ; CK1 α : 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 α ; APC: 结肠腺瘤性息肉病蛋白; β -Catenin: β -连环蛋白; SOX9: 性别决定区 Y 框蛋白 9; TCF/LEF: T 细胞特异性转录因子/淋巴特异性转录增强因子; C-myc: 原癌基因 C-myc; Cyclin D: 细胞周期蛋白 D; Lgr5: 亮氨酸重复单位的 G 蛋白偶联受体 5。

3.2 促进肠道细胞增殖分化

锌作为维持肠道健康的重要微量元素,可通过与 Wnt 信号通路的交互作用来影响肠道干细胞的功能(见图2)。姚玉萍等^[33]研究发现,锌可增加胰岛素样生长因子的表达,促进肠道干细胞的增殖分化。性别决定区 Y 框蛋白 9 (Sex Determining Region Y-box 9, SOX9) 作为 Wnt 信号通路中的一个重要调控因子,参与肠道干细胞的分化过程。Xie 等^[34]通过补锌缓解肉鸭空肠的炎症,并且发现锌显著提高了肉鸭空肠中 MUC2 和 SOX9 的表达水平,说明锌进入肠道干细胞后,可能通过调节 SOX9 的表达,从而调节肠道干细胞的增殖分化能力(见图2)。

体内锌含量过低时会抑制 Wnt 信号通路的表达,使肠道细胞增殖分化能力下降。Geiser 等^[35]通过研究小肠中特异性锌特异性转运蛋白 (Zrt/Irt-related Protein 4, ZIP4) 基因敲除小鼠,发现 ZIP4 功能的丧失会使潘氏细胞中的锌丢失,导致 SOX9 的表达减少从而抑制 Wnt 信号通路的表达,从而抑制潘氏细胞的增殖。因此,锌通过 ZIP4 进入肠道干细胞后,可调节活性肽和 SOX9 的表达,从而影响 Wnt 信号通路的表达,调节肠道细胞的增殖分化。

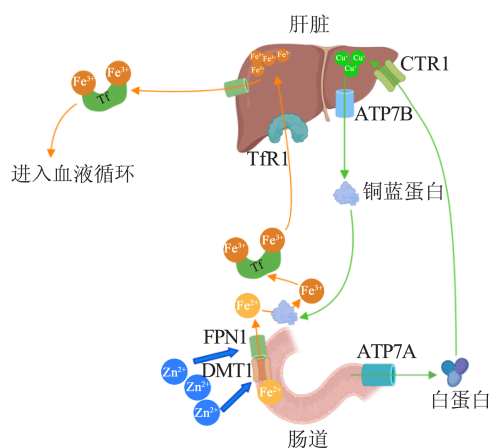


图3 金属离子参与肠道内铁代谢机制图

Fig.3 Mechanism diagram of metal ions participating in iron metabolism in the intestine

注: Fe^{3+} : 铁离子; Fe^{2+} : 亚铁离子; Cu^{2+} : 铜离子; Zn^{2+} : 锌离子; Tf: 转铁蛋白; TfR1: 转铁蛋白受体 1; ATP7B: 铜离子转运 ATP 酶 β 肽; CTR1: 铜离子转运蛋白 1; FPN1: 膜铁转运蛋白 1; DMT1: 二价金属离子转运蛋白 1; ATP7A: 铜离子转运 ATP 酶 α 肽。

3.3 影响肠道铁代谢

锌缺乏会导致缺铁性贫血、组织和细胞内铁蓄积^[35,36]。临床研究表明,与正常锌水平人群相比,锌

缺乏 ($<100 \mu\text{g/dL}$) 人群的血红蛋白、血红素铁含量显著降低,且血清内锌水平与血红蛋白和铁状态标志物呈正相关^[37]。同样,对丽水市 1 804 名 6 个月至 6 岁之间的缺铁性贫血患者与全血中锌水平相关性的研究中发现缺铁性贫血患者常伴随锌的缺乏^[38]。因此,锌与人体的铁代谢相关。Iyengar 等^[39]在 ZIP4 基因敲除小鼠中观察到锌可通过诱导 DMT1 和 FPN1 的表达,从而诱导小肠细胞摄取铁。同样, Kondaiah 等^[40]研究结果表明缺锌会导致大鼠亚铁氧化酶、DMT1 和 FPN1 表达水平降低,而铁蛋白表达水平上升。因此,锌对于维持肠道铁稳态具有一定作用(见图3)。

4 其它微量元素对肠道功能的影响

4.1 硒和硒蛋白对肠道功能的影响

硒 (Selenium, Se) 及硒蛋白因其对调节肠道菌群结构、肠道免疫功能具有重要作用而备受关注。Wang 等^[41]通过建立缺硒小鼠模型,发现缺硒会导致小鼠小肠中的优势菌罗伊氏乳杆菌的风度显著降低,说明缺硒会导致小肠菌群失衡。并且发现缺硒会导致小鼠小肠通透性显著增加, ZO-1 的表达显著降低,说明缺硒会导致肠道屏障受损,可能会诱发肠道损伤。研究表明,缺硒会导致肠道更容易感染鼠伤寒沙门氏菌和出现结肠炎^[42]。Zhang 等^[43]研究发现,人体硒水平与患结直肠癌的风险水平具有相关性,在低硒地区增加硒摄入量可以降低结直肠癌风险。此外,大部分硒蛋白具有抗氧化功能。肠道中硒蛋白,如谷胱甘肽过氧化物酶和硫氧还蛋白还原酶既可调控肠道细胞的氧化还原状态、炎症信号通路及免疫细胞功能以缓解氧化应激和炎症反应,也可增强肠道上皮细胞之间的紧密连接以维持肠黏膜屏障功能^[44]。因此,硒和硒蛋白可改善肠道菌群、调节抗氧化酶,从而调节肠道免疫功能,对维持肠道正常生理功能至关重要。

4.2 锰对肠道功能的影响

锰 (Manganese, Mn) 可通过影响锰转运蛋白和相关受体的表达调节肠道粘膜屏障,从而维持肠道的免疫功能。体内锰过量或缺乏均会产生严重影响。Lv 等^[45]通过构建不同锰水平的黄颡鱼模型,研究发现过量锰的摄入会激活肠道上皮细胞中的金属反应原件结合转录因子-1 (Metal Regulatory Transcription Factor 1, MTF-1) / DMT1 通路,导致过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ , PPAR γ) 蛋白表达水平增加,进而导致 PPAR γ 乙酰化,最后导致肠道内脂质积累,肠道粘膜通透性增加,引

发炎症。Choi 等^[46]通过研究不同锰水平小鼠患结肠炎的严重程度,结果表明缺锰会增加结肠粘膜屏障的通透性,并降低锰超氧化物歧化酶的活性进而增加肠道的氧化应激水平,导致结肠炎加重,而锰干预后,小鼠对右旋糖酐硫酸钠盐诱导的实验性结肠炎的耐受性略有增加。Briggs 等^[47]通过研究锰转运蛋白突变小鼠,发现锰转运蛋白突变会导致肠道中锰稳态失衡,使回肠和直肠中普拉梭氏粪杆菌和双歧杆菌等重要菌群丰度降低,导致肠道屏障受损,加重肠道炎症反应,说明缺锰还会导致肠道菌群结构变化,影响肠道免疫功能。

4.3 铬对肠道功能的影响

铬(Chromium, Cr)有多种价态。在机体内 Cr^{3+} 是代谢脂质和碳水化合物的必需微量元素,而 Cr^{4+} 、 Cr^{5+} 和 Cr^{6+} 具有毒性和致癌性^[48]。钟光等^[49]研究表明对热应激肉鸡额外补充 Cr^{3+} 能够缓解热应激引起的小肠氧化损伤,并且能够显著提高肉鸡空肠和回肠的绒毛高度和绒毛高度/隐窝深度值,说明 Cr^{3+} 能够改善小肠粘膜形态,促进肠道功能恢复。此外, Cr^{3+} 对肠道菌群的调节作用也逐渐受到关注。王广局^[50]通过分析热应激导致盲肠氧化应激的肉鸡的肠道菌群结构,表明在饲料中添加 0.4 mg/kg 的吡啶甲酸铬能显著改善肉鸡盲肠中克里斯滕森菌的丰度。克里斯滕森菌是一种与肠道健康密切相关的有益菌群,其丰度的增加说明 Cr^{3+} 能够在应激条件下维持肠道菌群的稳态。这些研究结果说明, Cr^{3+} 对缓解肠道氧化应激和调节肠道菌群结构具有潜在作用。尽管目前关于 Cr^{3+} 的研究仍有限,已有的研究为其在人类肠道健康管理中的应用提供了理论支持,值得进一步深入探讨。

4.4 钴对肠道功能的影响

钴(Cobalt, Co)在机体内以钴胺素形式存在。在肠道中,钴胺素能够维持肠道菌群稳态。研究表明,钴胺素能有效抑制因炎症反应导致的肠道菌群失调,特别是对革兰氏阴性菌的异常扩增有显著抑制作用^[51]。龙建华 等^[52]通过探究不同钴胺素水平对于五龙鹅盲肠菌群结构的影响,结果表明在日粮中添加适量钴胺素(0.012 6~0.013 4 mg/kg)能够显著提高盲肠中拟杆菌属的相对丰度,促进肠道对多糖的分解和吸收。此外,钴胺素还能调节肠道免疫功能。Feng 等^[51]通过构建复发性肠道损伤果蝇模型和急性结肠炎小鼠模型,发现钴胺素能够通过激活低氧诱导因子-1 通路,减轻肠道的炎症反应,促进肠道修复,说明钴胺素在预防和治疗肠道炎症疾病中具有潜在价值。钴胺素的缺乏则会导致肠道菌群的失衡,从而影响肠道免疫功能。Lurz

等^[53]发现钴胺素缺乏的小鼠结肠中乳酸杆菌的相对丰度显著降低,而肠球菌和志贺氏菌等病原菌的相对丰度显著升高,说明钴胺素的缺乏会导致肠道病原菌的扩增风险上升,影响肠道免疫功能。而补充钴胺素可降低病原菌的相对丰度,说明钴胺素在维持肠道微生物稳态,调节肠道免疫功能方面具有关键作用。

5 结论

铁、铜、锌、硒、锰等微量元素对维持肠道功能的作用不可忽视。现有的人群研究说明了这些微量元素的摄入不当可能对肠道屏障功能、菌群稳态以及干细胞增殖分化产生负面影响。因此,合理控制微量元素的摄入对保护肠道健康至关重要。现有的对于铬、钴元素的动物研究也提供了有价值的初步线索,但针对人类的进一步研究仍然是确定其具体作用机制和制定科学摄入建议的关键。未来对于铬、钴等微量元素的研究可深入探索与人类肠道健康之间的复杂关系,为科学补充微量元素提供理论依据。

参考文献

- [1] 虎千力.饲粮铜、铁、锌、锰添加模式对仔猪营养过程的影响[D].咸阳:西北农林科技大学,2021.
- [2] 吴望舒,朱欣烨,等.微量元素对妊娠和胚胎发育的影响[J].国际妇产科学杂志,2020,47(1):56-60.
- [3] 廖培成,穆亚平,李娜.微量元素与儿童免疫功能的认识及进展[J].中国医药指南,2023,21(17):69-71.
- [4] DENG Q, WANG Y, WANG X, et al. Effects of dietary iron level on growth performance, hematological status, and intestinal function in growing-finishing pigs [J]. Journal of Animal Science, 2021, 99(1): 126.
- [5] SOLITANO V, D'AMICO F, ZACHAROPOULOU E, et al. Early intervention in ulcerative colitis: ready for prime time? [J]. Journal of Clinical Medicine, 2020, 9(8): 2646.
- [6] 管玲娟,曹丛丛,屠飘涵,等.缺铁对肠道免疫功能的影响及新型补铁剂的研究进展[J].食品与发酵工业,2020,46(19):264-270.
- [7] CAMASCHELLA C, NAI A, SILVESTRI L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era [J]. Haematologica, 2020, 5(2): 260-272.
- [8] MALESZA I J, BARTKOWIAK-WIECZOREK J, WINKLER-GALICKI J, et al. The dark side of iron: the relationship between iron, inflammation and gut microbiota in selected diseases associated with iron deficiency anaemia-a narrative review [J]. Nutrients, 2022, 14(17): 3478.
- [9] PU Y, LI S, XIONG H, et al. Iron promotes intestinal development in neonatal piglets [J]. Nutrients, 2018, 10(6): 726.
- [10] LIANG L, XIONG Q, KONG J, et al. Intraperitoneal supplementation of iron alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis by enhancing intestinal barrier function [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021, 144: 112253.

- [11] 方升林.过量铁对机体损伤效应及其诱导细胞死亡的机制研究[D].杭州:浙江大学,2018.
- [12] XIA Y, CHEN Z, HUANG C, et al. Investigation the mechanism of iron overload-induced colonic inflammation following ferric citrate exposure [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2024, 275: 116241.
- [13] ZHANG Y, YIN L, ZENG X, et al. Dietary high dose of iron aggravates the intestinal injury but promotes intestinal regeneration by regulating intestinal stem cells activity in adult mice with dextran sodium sulfate-induced colitis [J]. *Frontiers in Veterinary Science*, 2022, 9: 870303.
- [14] ZHOU J, QIN Y, XIONG X, et al. Effects of iron, vitamin A, and the interaction between the two nutrients on intestinal development and cell differentiation in piglets [J]. *Journal of Animal Science*, 2021, 99(10): 258.
- [15] WANG K, BERTRAND R L, SENADHEERA S, et al. Motility changes induced by intraluminal FeSO₄ in guinea pig jejunum [J]. *Neurogastroenterology & Motility*, 2014, 26(3): 385-396.
- [16] AXLING U, ÖNNING G, MARTINSSON NISKANEN T, et al. The effect of Lactiplantibacillus plantarum 299v together with a low dose of iron on iron status in healthy pregnant women: A randomized clinical trial [J]. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2021, 100(9): 1602-1610.
- [17] ESPINOSA C D, STEIN H H. Digestibility and metabolism of copper in diets for pigs and influence of dietary copper on growth performance, intestinal health, and overall immune status: a review [J]. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 2021, 12: 1-12.
- [18] 沈一茹,钟光,胡艳,等.不同来源铜对肉鸡生产性能和肠道发育的影响[J].*中国家禽*,2022,44(3):62-68.
- [19] LIN H, CHEN D, DU Q, et al. Dietary copper plays an important role in maintaining intestinal barrier integrity during alcohol-induced liver disease through regulation of the intestinal hif-1 α signaling pathway and oxidative stress [J]. *Frontiers in Physiology*, 2020, 11: 369.
- [20] EINHORN V, HAASE H, MAARES M. Interaction and competition for intestinal absorption by zinc, iron, copper, and manganese at the intestinal mucus layer [J]. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2024, 84: 127459.
- [21] 白雨曼,李鑫润,廖建昭,等.基于16S rDNA高通量测序探讨高铜对肉鸡盲肠微生物多样性的影响[J].*中国兽医学报*,2021, 41(9):1739-1745.
- [22] YIN L, YANG Q, ZHANG Y, et al. Dietary copper improves intestinal morphology via modulating intestinal stem cell activity in pigs [J]. *Animals*, 2021, 11(9): 2513.
- [23] 郭颂歌.硫酸铜对鼠肠道类器官干细胞生长的影响[D].长沙:湖南农业大学,2020.
- [24] 杨清.日粮铜水平对猪和小鼠肠道形态和发育的影响研究[D].长沙:湖南师范大学,2020.
- [25] HELMAN S L, ZHOU J, FUQUA B K, et al. The biology of mammalian multi-copper ferroxidases [J]. *Biometals*, 2023, 36(2): 263-281.
- [26] DOGUER, CAGLAR, COLLINS J F. Intersection of iron and copper metabolism in the mammalian intestine and liver [J]. *Comprehensive Physiology*, 2018, 8(4): 1433-1461.
- [27] 赵又佼,赵龙,苏颖.锌离子、锌转运蛋白——细胞信号通路的新调控因子[J].*中国细胞生物学学报*,2020,42(9):1631-1641.
- [28] 蒋竹英,屈蓓蓓,洪丽平,等.氧化锌的营养与生理作用研究进展[J].*中国饲料*,2023,23:9-13.
- [29] LIU X, MA Y, CHEN L, et al. Effects of different zinc sources on growth performance, antioxidant capacity and zinc storage of weaned piglets [J]. *Livestock Science*, 2020, 241: 104181.
- [30] KALITA A, TALUKDAR M, SARMA K, et al. Small intestinal mucosal cells in piglets fed with probiotic and zinc: a qualitative and quantitative microanatomical study [J]. *Folia Morphologica*, 2021, 80(3): 605-617.
- [31] 刁慧,晏家友,张锦秀,等.有机微量元素和酵母培养物替代氧化锌对断奶仔猪生长性能和肠道健康的影响[J].*中国饲料*,2020, 663(19):40-48.
- [32] WANG Y, XIAO J, WEI S, et al. Protective effect of zinc gluconate on intestinal mucosal barrier injury in antibiotics and LPS-induced mice [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2024, 15: 1407091.
- [33] 姚玉萍,张靖,张世卿,等.锌制剂治疗儿童腹泻研究进展[J].*中医研究*,2022,35(11):88-92.
- [34] XIE Y, WEN M, ZHAO H, et al. Effects of zinc supplementation on growth performance, intestinal development and intestinal barrier function of Peking ducks challenged with lipopolysaccharide [J]. *Poultry Science*, 2021, 100(12): 101462.
- [35] GEISER J, VENKEN K J, DE LISLE R C, et al. A mouse model of acrodermatitis enteropathica: loss of intestine zinc transporter ZIP4 (Slc39a4) disrupts the stem cell niche and intestine integrity [J]. *Plos Genetics*, 2012, 8(6): e1002766.
- [36] KONDAIAH P, YADUVANSHI P S, SHARP P A, et al. Iron and zinc homeostasis and interactions: does enteric zinc excretion cross-talk with intestinal iron absorption? [J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1885.
- [37] ERGUL A B, TURANOGLU C, KARAKUKCU C, et al. Increased iron deficiency and iron deficiency anemia in children with zinc deficiency [J]. *Eurasian Journal of Medicine and Oncology*, 2018, 50(1): 34-37.
- [38] 季孝,丁文杰.6月龄~6岁儿童贫血与全血中铁、钙、铜、铅、镁、锌水平的相关分析[J].*预防医学*,2018,30(9):946-948,952.
- [39] IYENGAR V, PULLAKHANDAM R, NAIR K M. Coordinate expression and localization of iron and zinc transporters explain iron-zinc interactions during uptake in Caco-2 cells: implications for iron uptake at the enterocyte [J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2012, 23(9): 1146-1154.
- [40] KONDAIAH P, PALIKA R, MASHURABAD P, et al. Effect of zinc depletion/repletion on intestinal iron absorption and iron status in rats [J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2021, 97: 108800.
- [41] WANG G, JIANG Z, SONG Y, et al. Gut microbiota contribution to selenium deficiency-induced gut-liver inflammation [J]. *Biofactors*, 2024, 50(2): 311-325.
- [42] 何羿文,黄乐,周锡红,等.硒和硒蛋白与宿主肠道健康的互作调节机制[J].*中国科学:生命科学*,2023,53(8):1055-1066.
- [43] ZHANG L, LI Z, SKRZYPCZYNSKA K M, et al. Single-cell analyses inform mechanisms of myeloid-targeted therapies in colon cancer [J]. *Cell*, 2020, 181(2): 442-459.
- [44] CHOI E K, ARING L, DAS N K, et al. Impact of dietary manganese

on experimental colitis in mice [J]. Faseb Journal, 2020, 34(2): 2929.

[45] LV W H, ZHAO T, PANTOPOULOS K, et al. Manganese-Induced oxidative stress contributes to intestinal lipid deposition via the deacetylation of PPAR γ at K339 by SIRT1 [J]. Antioxidants & Redox Signaling, 2022, 37(7-9): 417-436.

[46] CHOI E K, RAJENDIRAN T M, SONI T, et al. The manganese transporter SLC39A8 links alkaline ceramidase 1 to inflammatory bowel disease [J]. Nature Communications, 2024, 15(1): 4775.

[47] BRIGGS K, TOMAR V, OLLBERDING N, et al. Crohn's disease-associated pathogenic mutation in the manganese transporter zip8 shifts the ileal and rectal mucosal microbiota implicating aberrant bile acid metabolism [J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2024, 30(8): 1379-1388.

[48] ZHU Q, CHEN B, ZHANG F, et al. Toxic and essential metals: metabolic interactions with the gut microbiota and health implications [J]. Frontiers in Nutrition, 2024, 11: 1448388.

[49] 钟光,朱沛霖,贾代汉,等.饲料添加有机铬对热应激下黄羽肉鸡生长性能、血液酶活力和肠道形态的影响[J].饲料工业,2022, 43(4):41-45.

[50] 王广局.热应激对肉鸡肠道菌群、代谢和脑肠肽的影响及铬的调控作用[D].北京:中国农业科学院北京畜牧兽医研究所,2021.

[51] FENG C, YAN J, LUO T, et al. Vitamin B12 ameliorates gut epithelial injury via modulating the HIF-1 pathway and gut microbiota [J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2024, 81(1): 397.

[52] 龙建华,王宝维,孔敏,等.饲料中维生素B12添加水平对5~15周龄五龙鹅生长性能、肠道发育和盲肠菌群结构的影响[J].动物营养学报,2018,30(10):3930-3940.

[53] LURZ E, HORNE R G, MÄÄTTÄNEN P, et al. Vitamin B12 deficiency alters the gut microbiota in a murine model of colitis [J]. Frontiers in Nutrition, 2020, 7: 83.