

李述方, 王海荣. 热应激对绵羊机体氧化损伤及免疫功能的影响[J]. 江苏农业学报, 2023, 39(7): 1606-1612.

doi:10.3969/j.issn.1000-4440.2023.07.017

热应激对绵羊机体氧化损伤及免疫功能的影响

李述方, 王海荣

(内蒙古农业大学动物科学学院/内蒙古自治区高校动物营养与饲料科学重点实验室, 内蒙古 呼和浩特 010018)

摘要: 高温易引起绵羊热应激, 热应激时下丘脑-垂体-肾上腺轴(The hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)和交感-肾上腺髓质轴(The sympathetico-adrenomedullary axis, SAM)兴奋, 引起体内多种激素水平变化, 以抵抗热应激对机体的影响; 同时产生大量的活性氧(ROS)和活性氮(RNS)通过核因子 E2 相关因子 2(Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、抗氧化反应元件(Antioxidant response element, ARE)、核转录因子 kB(Nuclear factor kappa-B, NF- κ B)等信号通路, 调控抗氧化酶及细胞因子的表达与分泌。高温引发的热应激最终会导致绵羊生长和繁殖能力降低。本文主要阐述了热应激时绵羊体内激素水平的变化, 以及氧化应激信号通路、天然免疫和适应性免疫的调控作用, 以期减轻热应激对绵羊机体氧化损伤及免疫功能影响的研究提供参考依据。

关键词: 热应激; 绵羊; 内分泌激素; 氧化应激信号通路; 免疫

中图分类号: S858.26 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-4440(2023)07-1606-07

Effects of heat stress on oxidative damage and immune function in sheep

LI Shu-fang, WANG Hai-rong

(Inner Mongolia Key Laboratory of Animal Nutrition and Feed Science/College of Animal Science, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China)

Abstract: High temperature can cause heat stress in sheep. During heat stress, the hypothalamus-pituitary-adrenal axis (HPA) and the sympathetic-adrenomedullary axis (SAM) are excited, causing changes in various hormone levels in the body to resist the effects of heat stress. At the same time, a large amount of reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) are produced, which regulate the expression and secretion of antioxidant enzymes and cytokines through nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), antioxidant response element (ARE), nuclear factor kappa-B (NF- κ B) and other signaling pathways. The heat stress induced by high temperature can eventually lead to reduced growth and reproductive capacity of sheep. This article mainly described the changes of hormone levels in sheep during heat stress, as well as the regulatory effects of oxidative stress signaling pathways, natural immunity, and adaptive immunity, in order to provide reference for the study of reducing the effects of heat stress on oxidative damage and immune function in sheep.

Key words: heat stress; sheep; endocrine hormones; oxidative stress signaling pathway; immunity

绵羊属恒温动物, 在等热区(21~25℃)内机体

代谢稳定, 25℃以上引起绵羊热应激^[1]。热应激下机体会调整营养物质的吸收代谢, 降低代谢效率, 机体内自由基代谢平衡被扰乱, 细胞和线粒体氧化损伤, 最终导致绵羊生产能力下降^[2]。热应激发生时体内氧化-抗氧化平衡被打破, 产生过多的活性氧(ROS)和活性氮(RNS), 并通过次级代谢物[如超氧阴离子(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)、羟基自由基

收稿日期: 2022-09-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(31860658); 内蒙古农业大学标志性成果专项基金项目(BZCG202011)

作者简介: 李述方(1996-), 男, 山东济宁人, 博士, 研究方向为动物营养与饲料科学。(E-mail) lishufang0325@163.com

通讯作者: 王海荣, (E-mail) wanghairong97@163.com

($\cdot\text{OH}$)、亚硝基离子(NO^+)或过氧亚硝酸盐(ONOO^-)]造成DNA和蛋白质等生物大分子损伤、炎症和细胞凋亡^[3-4]。此外,热应激会激活HPA轴提高外周血糖皮质激素水平,从而抑制细胞因子的合成和释放,并通过下丘脑-垂体-肾上腺轴(The hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)和交感-肾上腺髓质轴(The sympathetico-adrenomedullary axis, SAM)引起代谢、免疫和生殖障碍等,给畜牧业带来较大的经济损失^[5]。

1 热应激对内分泌激素的影响

1.1 热应激引起HPA轴和SAM轴激活

HPA轴和SAM轴是机体感知内稳态失衡的反应部位,是应激发生时内分泌系统两个主要调节免疫应答的途径^[6]。热应激激活SAM轴,促使肾上腺髓质分泌肾上腺素(Epinephrine, EPI)、去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)和多巴胺(Dopamine, DA),提高机体应激能力^[7]。当受到强烈刺激,SAM轴不能有效调节时,HPA轴被激活,下丘脑室旁核分泌促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotropin releasing hormone, CRH)刺激促肾上腺皮质激素(Adrenal corticotropic hormone, ACTH)的分泌进而促进糖皮质激素(Glucocorticoid, GC)的分泌^[8]。ACTH的主要生理功能是维持肾上腺正常形态和功能并调控GC的分泌,GC的分泌有利于机体能量动员和保持体内环境稳定。热应激初期,HPA轴和SAM轴被激活,通过提高GC和儿茶酚胺(Catecholamine, CA)的分泌缓解热应激反应^[8-9]。当机体处于慢性热应激(环境温度持续升高几天到几周不等)状态下,HPA轴持续兴奋,导致HPA轴功能严重失调^[10]。王哲奇^[11]研究发现,间歇性热应激条件下ACTH含量显著增加,而重度热应激下ACTH含量未发生显著性变化,可能是重度热应激导致HPA失调,影响ACTH的分泌。Cwynar等^[8]发现随着环境温度上升,美利奴羊血清中皮质醇(Cortisol, COR)和EPI含量呈上升趋势,并且重度热应激下(50℃)血清中NE含量显著升高。这可能是热应激激活了HPA轴和SAM轴,促进GC和CA分泌,以缓解热应激对绵羊生长发育带来的负面影响。说明热应激状态下机体通过HPA轴和SAM轴调控激素的分泌以维持内环境稳定。

1.2 热应激引起血液皮质醇含量变化

COR属于应激激素,通常被用作动物应激的生物标记物。外界温度升高时,血浆中GC水平增加,动物机体分解代谢加强,以抵御机体造成的压力。其调节机制是热应激时HPA轴和神经内分泌反馈通路被激活,导致血液中COR浓度升高^[12]。Minton等^[13]研究发现,羔羊刚暴露于热应激条件下(35℃)时血清中COR浓度迅速增加3倍,12h后恢复至正常水平。温湿度指数(THI)是以温度、湿度评价空气炎热程度的一个综合性指标。Wojtas等^[9]发现对照组(THI=69.575)美利奴羊血清COR浓度为(5.88±2.80) ng/dl,热应激(THI=78.08)第7d血清COR浓度升高至(7.97±1.80) ng/dl,热应激条件下通风(THI=75.825)第7d血清COR浓度降至(4.48±2.60) ng/dl。血浆COR浓度在热应激初期升高可能是由于HPA轴的激活,触发了皮质醇激素的级联分泌,缓解了热应激;长期遭受热应激且超过机体自身调节能力时,HPA轴失调,肾上腺功能受到抑制或受损,导致血液COR浓度低于正常水平,缓解热应激的能力下降^[9]。此外,COR浓度逐渐降低至基础水平也有利于减少动物在慢性热应激期间的代谢产热。

1.3 热应激引起血液甲状腺激素变化

甲状腺激素(Thyroid hormone, TH)是动物体维持基础代谢、调节产热以维持体内热平衡的重要激素。热应激时机体通过下丘脑-垂体-甲状腺(Hypothalamus-pituitary-thyroid, HPT)轴调控TH并抑制其分泌,从而降低基础代谢率及细胞产热水平^[14]。TH主要有三碘甲状腺原氨酸(Triiodothyronine, T3)和四碘甲状腺素(Tetraiodothyronine, T4)2种形式^[15],T3分泌的减少被认为是动物机体减少产热,维持机体热平衡的一种表现^[16],T4能够刺激细胞耗氧和产热,从而提高基础代谢率,提高葡萄糖利用率,改变脂质代谢^[17]。甲状腺对温度敏感,Omida等^[18]发现,热应激减少了绵羊促甲状腺激素(Thyroid stimulating hormone, TSH)的分泌和血液T3、T4的浓度。Lu等^[19]发现,严重热应激(THI连续7d高于23.3)时,湖羊血清中T3和T4的浓度分别为(3.920±0.041) ng/ml和(82.92±1.55) ng/ml,显著高于中度热应激条件下(THI≤11.82)的(1.24±0.02) ng/ml和(41.89±1.23) ng/ml。热应激过程中TH水平降低可能是机体减少产热的一种适应性

机制。

1.4 热应激引起血液中其他激素变化

热应激除了影响肾上腺和甲状腺激素分泌,对生长激素 (Growth hormone, GH)、胰岛素 (Insulin, INS) 和瘦素等激素分泌也产生一定影响。GH 是主要的产热激素之一, GH 水平的下降可能会减少身体的热量生成, 以维持动物机体热平衡。张灿等^[20]发现, 热应激导致藏绵羊血液中 GH 含量降低 45.50%。GH 参与调控机体糖、脂和蛋白质代谢, 绵羊 GH 水平降低可能与热应激期间体质量减轻密切相关。但李林等^[21]发现, 随着热应激程度的加强, 第 5 周荷斯坦奶牛血液和肝脏中 GH、IGF-I 含量均高于第 1 周。可能是因为热应激导致血糖浓度升高, 而 GH 能促使肝脏通过 IGF-I 轴激活糖异生途径^[22]。造成 GH 水平差异的原因可能与热应激强度、持续时间及动物品种有关。瘦素调节摄食和能量平衡, 其向下丘脑室旁核发送厌食信号, 导致采食量下降, 减少代谢热的产生, 维持动物体内能量平衡^[23]。有研究结果表明, 热应激显著降低了 14 d 羔羊和母羊血清中瘦素水平^[11]。胰岛素是体内唯一的降血糖激素, 目前关于热应激影响胰岛素分泌的报道不一致。王哲奇^[11]发现, 试验第 28 d 时, 中度和重度热应激均显著升高了绵羊血清中胰岛素水平。胰岛素水平升高可能是由于热应激期间血糖浓度升高所导致。而 Nicolas-lopez 等^[24]报道, 热应激不影响绵羊胰岛素的分泌。这种激素分泌的差异可能是品种差异、年龄及热应激程度而引起。

2 热应激对氧化应激信号通路的调节

动物发生热应激时, 体内多种信号通路交互联系组成调控网络, 并相互调节以维持机体氧化平衡, 本文主要从目前研究热点 Keap1-Nrf2/ARE 通路和 NF- κ B 通路的抗氧化应激作用及其调控机制进行综述。

2.1 热应激与 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路

Keap1-Nrf2/ARE 信号通路是机体抵抗氧化应激关键的防御性转导通路。正常状态下, Keap1 与 Nrf2 经泛素连接酶 (Cul3) 以泛素化底物结合蛋白的形式形成 Keap1-Nrf2 复合体, Nrf2 处于失活状态^[25], 随后被泛素化降解使其无法进入细胞核, 抑制下游靶基因的转录^[26]。热应激时, 机体氧化-抗氧化平衡被打破, 形成大量 $O_2^{\cdot-}$ 和 H_2O_2 自由基和非

自由基^[27]。ROS 与一氧化氮 (NO) 反应产生 NO^{\cdot} 、 $ONOO^{\cdot}$ 和二硝基铁络合物等具高度氧化活性的自由基和硝基类亲电子化合物^[28]。自由基或亲电子化合物与 Keap1 的半胱氨酸残基通过氧化或共价修饰使其构象改变, 造成 Nrf2 与之解耦连激活 Nrf2; 此外 Nrf2 也可被磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)、蛋白激酶 C (PKC)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 和蛋白激酶 R 样内质网激酶 (PERK) 等激酶诱导其磷酸化, 导致 Nrf2 与 Keap1 分离活化^[29]。活化后的 Nrf2 移位进入细胞核与小分子肌腱纤维瘤蛋白 (Maf) 形成异二聚体 Nrf2-Maf 并识别 ARE, 启动下游一系列保护基因如 II 相解毒酶基因及抗氧化酶类基因如血红素加氧酶 1 (HO-1) 基因、醌氧化还原酶 1 (NQO1) 基因、过氧化物酶 I (Prx I) 基因、超氧化物歧化酶 (SOD) 基因及过氧化氢酶 (CAT) 基因转录, 增强细胞对 ROS 的清除能力^[30-31]。减轻亲电子化合物和自由基引起的细胞损伤, 发挥对氧化损伤的保护作用。石璐璐等^[32]研究发现, 高温环境下 14 d 时绵羊血液白细胞中超氧化物歧化酶 2 (SOD2) 基因和 Nrf2 mRNA 表达上调, 28 d 时, 降低了血清中 CAT、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、总超氧化物歧化酶 (T-SOD) 活性和总抗氧化能力 (T-AOC), 说明慢性热应激能够降低绵羊抗氧化能力。王换换等^[33]发现, 热应激奶牛血液中 COR 含量以及肝脏组织中丙二醛 (MDA) 含量显著升高, 通过激活肝脏中 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路上调下游的 II 相解毒酶基因表达量, 提高 CAT、SOD 和 GSH-Px 活性缓解了氧化应激。说明热应激打破了机体氧化-抗氧化系统平衡, 发生氧化应激反应, 激活 Nrf2 信号通路可以缓解氧化应激带来的损伤。

2.2 热应激与 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 通常以异源二聚体 (p50/p65) 的形式与 NF- κ B 抑制蛋白 (Inhibitor of nuclear factor kappa-B, I κ B) 在细胞质基质中结合, 受到内外界刺激激活后与 I κ B 解离, 移位至细胞核内与特异的启动子结合, 从而调控基因的转录。p50/p65 可在氧化应激条件下被直接修饰, Gambhir 等^[34]发现, p50 亚基结构域的半胱氨酸残基 (Cys-62) 容易氧化, 使其与 DNA 结合能力降低。氧化应激产生的 $O_2^{\cdot-}$ 在线粒体 SOD 作用下转化为 H_2O_2 , H_2O_2 在铁的作用下通过 Fenton 反应被还原为 $\cdot OH$ ^[35], $\cdot OH$ 可导致 NF- κ B 激活, 启动下游靶基因转录^[36]。 H_2O_2 可以激活 NF- κ B 诱

导激酶(NIK),导致抑制性 κB 激酶 α (IKK α)磷酸化和NF- κB 活性增加^[37]。热应激产生的热休克蛋白70(Heat shock protein 70, HSP70)及热休克蛋白90(Heat shock protein 90, HSP90)均能影响NF- κB 活性^[38-39], HSP70作为一种损伤相关模式分子(Death-associated molecular patterns, DAMP),可被Toll样受体2(Toll-like receptors 2, TLR2)和Toll样受体4(Toll-like receptors 4, TLR4)识别,触发宿主的先天免疫反应^[40]。HSP90能调控IKK α 与IKK β 活性,使用格尔德霉素(HSP90特异性抑制剂)时IKK α 与抑制性 κB 激酶 β (IKK β)的合成被阻断,从而影响NF- κB 的激活^[41]。此外,热应激还能使动物肠道产生的脂多糖(LPS)发生移位,通过旁细胞通路和跨细胞转运等方式易位进入血液或者上皮被免疫细胞和上皮细胞识别,经LPS/TLR4/NF- κB 信号传导途径触发炎症反应^[42-43]。叶建新等^[44]发现,与正常组相比,模型组大鼠[相对温度(40.0 \pm 0.5) $^{\circ}C$,相对湿度(70% \pm 5%)]脑组织受损严重,脑组织中TLR4、NF- κB 及下游炎症因子肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素1 β (Interleukin-1 beta, IL-1 β)、白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)含量显著升高。张宇等^[45]发现,热应激显著升高了山羊小肠上皮细胞IL-1 β 基因、TNF- α 基因、白细胞介素8基因(IL-8)、NF- κB 基因表达水平。说明热应激通过激活NF- κB 信号途径,导致机体炎症因子的大量分泌,造成组织和细胞损伤。然而NF- κB 在氧化应激时也起着有益作用,NADPH(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)氧化还原系统提供了主要的抗氧化机制。Gu等^[46]发现,NIK可通过磷酸化和促进葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的活性,促进NADPH的产生,减少ROS异常积累和缓解氧化应激。Wu等^[47]研究结果表明,持续的氧化应激导致蛋白酶失活,通过阻止I κB 的降解来抑制NF- κB 的活化。说明热应激在早期具有激活NF- κB 的潜能,但在持续的氧化应激中可能抑制了NF- κB 活性。

氧化应激是一个涉及多条信号通路的复杂过程,此过程并不是由某条通路单独调控,而是多条通路协同作用。诸如PI3K/Akt、AMPK、MAPK及FoxO信号通路也参与氧化应激的调节,在对热应激引起的氧化应激的研究应综合考虑各种因素之间的相互作用。

3 热应激对绵羊免疫功能的影响

动物机体免疫调节是一个复杂的过程,其中各种理化成分在分子水平、细胞水平和组织器官水平上参与免疫调节,热应激激活HPA和SAM轴以调节对热应激的反应,从而引起免疫反应的变化。

3.1 热应激对天然免疫的影响

天然免疫系统是指机体天生具有的生理防御功能,具有作用范围广、反应迅速、非特异性等特点。当物理屏障不能消除病原体时,天然免疫系统会促进中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞迁移到感染部位,通过胞吞的方式吞噬病原体,溶酶体途径杀死病原微生物,随后产生特异性免疫^[48]。He等^[49]发现,暴露于(37 \pm 2) $^{\circ}C$ (8 h/d,持续14 d)的肉鸡脾脏中,淋巴器官的生长指数降低,促炎细胞因子IL-1 β 、IL-6和TNF- α mRNA丰度增加。白细胞是免疫系统的主要组成部分,包括淋巴细胞和各种吞噬细胞,其数量增加或减少是机体在热应激状态下产生的一种免疫应答反应。McEwen等^[50]研究结果表明,应激情况下动物通过HPA轴引起GC增加导致血液淋巴细胞数量显著下降。Wojtas等^[9]用气候室模拟热应激,观察到美利奴羊外周血白细胞计数由(10.07 \pm 2.10) k/ μl 下降至(9.12 \pm 0.70) k/ μl ,并且COR从(5.88 \pm 2.80) ng/dl升至(7.97 \pm 1.80) ng/dl。血液中白细胞的减少可能是免疫细胞重新分配到其他器官以适应热应激。与GC相反的是,CA已被证明能增加血液中白细胞数量。重度热应激时,绵羊血液中白细胞数量增多,血清中NE浓度显著升高^[8]。热应激动物的白细胞数量增加或减少,可能与激素浓度和组合的差异,以及动物种类、应激暴露时间和动物对热应激的适应有关。

热应激激活HPA轴引起GC分泌增加,GC抑制巨噬细胞的免疫功能,阻碍淋巴细胞分裂,加速凋亡,从而抑制天然免疫和细胞免疫^[10]。Singh等^[51]发现,适应性较好的Chokla绵羊在热应激时淋巴细胞计数增加,中性粒细胞计数减少,而适应性较差的Marwari绵羊淋巴细胞计数减少,嗜酸性粒细胞和中性粒细胞数量增加。热应激初期和轻度热应激时,热应激程度较弱,动物机体能通过自身调节来适应热应激,但重度热应激时,免疫细胞数量及凋亡率发生变化,导致免疫力降低,同时浆细胞产生抗体减少,抑制体液免疫;热应激会阻碍抗原的识别递呈和

抗体的活化增殖,导致免疫应答及时清除抗原的能力受到抑制^[10]。可见,热应激通过改变免疫功能和增加对疾病的易感性,对绵羊免疫系统产生不利影响。热应激条件下,与先天免疫反应相关的急性期蛋白如血清白蛋白(Albumin, ALB)、触珠蛋白(Haptoglobin, HP)以及血清内毒素和热休克蛋白(Heat shock proteins, HSPs)含量增加^[52]。Kaufman 等^[53]发现,与在热中性区的奶牛相比,奶牛发生热应激时,血清急性期蛋白浓度升高。Dangi 等^[54]发现,热应激时热休克因子 1(Heat shock factor 1, HSF1)进入细胞核与热休克元件(Heat shock element, HSE)结合启动 *HSP70* 和 *HSP90* 转录。热休克蛋白可通过激活抗氧化酶系统来减少 ROS 的产生,来保护机体免受氧化损伤^[55],同时热应激产生的 *HSP70* 及 *HSP90* 均能影响 NF- κ B 活性^[38-39]。Saadeldin 等^[56]发现,急性热应激(45 °C, 4 h)条件下,绵羊成纤维细胞中 *HSP70* 和 *HSP90* 基因表达水平均显著升高。以上结果揭示了热应激期间激活了全身炎症,虽然目前炎症的作用尚不清楚,但炎症途径的激活可能为动物机体缓解热应激带来的不利影响提供了思路。

3.2 热应激对适应性免疫的影响

适应性免疫由细胞免疫和体液免疫组成,细胞免疫是由免疫细胞介导的免疫反应,包括 T 细胞介导的免疫应答,单核细胞、中性粒细胞和巨噬细胞的吞噬作用以及 NK 细胞的杀伤功能。高温环境下,动物选择性产生辅助性 T 细胞 1/2(T helper cells 1/2, Th1/2)型细胞因子以调节 Th1/Th2 细胞因子的平衡^[57]。Th1 分泌的干扰素 γ (Interferon- γ , INF- γ)、白细胞介素 2(Interleukin-2, IL-2)、白细胞介素 12(Interleukin-12, IL-12)和 TNF- α 激活细胞免疫,促使炎症发生;Th2 分泌的白细胞介素 4(Interleukin-4, IL-4)、白细胞介素 5(Interleukin-5, IL-5)、IL-6、白细胞介素 10(Interleukin-10, IL-10)、白细胞介素 11(Interleukin-11, IL-11)和白细胞介素 13(Interleukin-13, IL-13)诱导体液免疫和过敏反应以及抑制炎症反应。热应激激活 SAM 轴和 HPA 轴调节 GC 和 CA 分泌^[36],GC 抑制 *IL-12* 表达,CA 抑制 *IL-12* 和促进 *IL-10* 表达,GC 和 CA 通过影响细胞因子的分泌调节 Th1 和 Th2 的平衡^[57]。Shi 等^[58]研究发现,遭受间歇性不同程度热应激 28 d 后,绵羊血清中 IL-2、IL-1 和 TNF- α 浓度增加;间歇性不同程

度热应激组和室外组第 28 d 绵羊血清中 IL-2 浓度较第 14 d 显著降低,IL-1、IL-1 β 和 TNF- α 浓度较第 14 d 显著升高。彭孝坤等^[59]报道,38 °C 急性热应激处理 4 h 后,肉羊血清中 IL-2 含量显著升高,8 h 后血清中 IL-1 β 含量显著升高,并且 38 °C 急性热应激时 TNF- α 和 IL-1 β 含量比 30 °C 和 34 °C 急性热应激时上升程度要高。结果表明急性和慢性热应激均促进 Th1 细胞因子的分泌,降低细胞免疫功能。

免疫球蛋白在体液免疫中起主要作用,免疫球蛋白能够促进巨噬细胞的吞噬作用以及与抗原结合,其含量的高低代表体液免疫的状况。Wu 等^[60]认为,免疫球蛋白含量的变化受应激类型、应激持续时间、应激强度以及动物品种和动物机体健康状况的影响。陈浩等^[61]研究结果表明,与非热应激期间相比,慢性热应激(CCI=29.61)条件下牛血清免疫球蛋白 A(Immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白 G(Immunoglobulin G, IgG)含量分别减少了 29%、25%,免疫球蛋白 M(Immunoglobulin M, IgM)含量没有变化。Shi 等^[58]发现,热应激 28 d 时,绵羊血清中 IgA、IgG、IgM 浓度降低。彭孝坤等^[59]发现,38 °C 急性热应激处理 4 h 后,肉羊血清中 IgM、IgA 和 IgG 含量显著降低,而 34 °C 热应激时无明显变化。说明急性和慢性热应激均可以降低动物机体血清中免疫球蛋白含量,抑制体液免疫。

4 小 结

热应激时绵羊体内过量的 ROS 和氮衍生物产生且通过 Keap1-Nrf2/ARE、NF- κ B 信号通路调控抗氧化酶及细胞因子的表达与分泌,加剧氧化损伤;同时,热应激激活 HPA 轴和 SAM 轴,造成激素水平的改变,调节机体热平衡,影响绵羊免疫功能。本文通过综述热应激时绵羊体内激素水平改变、氧化应激信号通路的作用以及天然免疫和适应性免疫的调控,分析热应激时绵羊体内生理状况及免疫功能的变化,为缓解热应激对机体的损害提供依据。

参考文献:

- [1] LIU H W, CAO Y, ZHOU D W. Effects of shade on welfare and meat quality of grazing sheep under high ambient temperature[J]. Journal of Animal Science, 2012, 90(13): 4764-4770.
- [2] CAROPRESE M, CILIBERTI M G, ANNICCHIARICO G, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and immune regulation in heat-stressed sheep after supplementation with polyunsat-

- urated fatty acids [J]. *Journal of Dairy Science*, 2014, 97(7): 4247-4258.
- [3] ZHANG Q, CONG X, LI H, et al. Puerarin ameliorates heat stress-induced oxidative damage and apoptosis in bovine Sertoli cells by suppressing ROS production and upregulating Hsp72 expression [J]. *Theriogenology*, 2017, 15(88): 215-227.
- [4] KANTIDZE O, VELICHKO A K, LUZHIN A V, et al. Heat stress-induced DNA damage [J]. *Acta Naturae*, 2016, 8(2): 75-78.
- [5] MAURYA V P, SEJAIN V, KUMAR D, et al. Impact of heat stress, nutritional restriction and combined stresses (heat and nutritional) on growth and reproductive performance of Malpura rams under semi-arid tropical environment [J]. *Journal of Animal Physiology & Animal Nutrition*, 2016, 100(5): 938-946.
- [6] ANDRADE-FERRAZZA R D, MOGOLLON-GARCIA H D, VALLEJO-ARISTIZABAL V H, et al. Thermoregulatory responses of Holstein cows exposed to experimentally induced heat stress [J]. *Journal of Thermal Biology*, 2017, 66(29): 68-80.
- [7] CAIN D W, CIDLOWSKI J A. Iconography: Specificity and sensitivity of glucocorticoid signaling in health and disease [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015, 29(4): 545-556.
- [8] CWYNAR P, KOLACZ R, CZERSKI A. Effect of heat stress on physiological parameters and blood composition in Polish Merino rams [J]. *Berliner Und Munchener Tierarztliche Wochenschrift*, 2014, 127(5/6): 177-182.
- [9] WOJTAS K, CWYNER P, KOLACZ R. Effect of thermal stress on physiological and blood parameters in merino sheep [J]. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 2014, 58(2): 283-288.
- [10] 刘嘉莉, 窦金焕, 胡丽蓉, 等. 热应激对奶牛生理和免疫功能的影响及其机理 [J]. *中国畜牧兽医*, 2018, 45(1): 263-270.
- [11] 王哲奇. 温热环境对绵羊增重性能及生理指标影响的研究 [D]. 内蒙古: 内蒙古农业大学, 2020.
- [12] YARAHMADI P, MIANDARE H K, FAYAZ S, et al. Increased stocking density causes changes in expression of selected stress- and immune-related genes, humoral innate immune parameters and stress responses of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2016, 48(5): 43-53.
- [13] MINTON J E, BLECHA F. Effect of acute stressors on endocrinological and immunological functions in lambs [J]. *Journal of Animal Science*, 1990, 68(10): 3145-3151.
- [14] WEST J W. Nutritional strategies for managing the heat-stressed dairy cow [J]. *Journal of Animal Science*, 1999, 77(2): 21-35.
- [15] 张颖, 姚旋, 宋宜云, 等. 甲状腺激素与代谢调控 [J]. *生命科学*, 2013, 25(2): 176-183.
- [16] PANTOJA M, ESTEVES S N, JACINTO M, et al. Thermoregulation of male sheep of indigenous or exotic breeds in a tropical environment [J]. *Journal of Thermal Biology*, 2017, 69: 302-310.
- [17] YEN P M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action [J]. *Physiological Reviews*, 2001, 81(3): 1097-1142.
- [18] OMIDA A, KHEIRIE M, SARIR H. Impact of vitamin C on concentrations of thyroid stimulating hormone and thyroid hormones in lambs under short-term acute heat stress [J]. *Veterinary Science Development*, 2015, 5(1): 155-169.
- [19] LU Z, CHU M, LI Q, et al. Transcriptomic Analysis Provides Novel Insights into Heat Stress Responses in Sheep [J]. *Animals*, 2019, 9(6): 387.
- [20] 张灿, 王之盛, 彭全辉, 等. 湿热应激对藏绵羊和山羊生长性能、抗氧化能力以及免疫功能的影响 [J]. *动物营养学报*, 2017, 29(6): 2179-2187.
- [21] 李林, 艾阳, 谢正露, 等. 热应激状态下泌乳奶牛通过激活 GHIGF-I 轴增强糖异生变化 [J]. *中国农业科学*, 2016, 49(15): 3046-3053.
- [22] MISHRA S R. Behavioural, Behavioural, physiological, neuro-endocrine and molecular responses of cattle against heat stress: an updated review [J]. *Tropical Animal Health and Production*, 2021, 53(3): 400-420.
- [23] SETH M, BISWAS R, GANGULY S, et al. Leptin and obesity [J]. *Physiology International*, 2022, 107(4): 455-468.
- [24] NICOLAS-LOPEZ P, MACIAS-CRUZ U, MELLADO M, et al. Growth performance and changes in physiological, metabolic and hematological parameters due to outdoor heat stress in hair breed male lambs finished in feedlot [J]. *International Journal of Biometeorology*, 2021, 65(8): 1451-1459.
- [25] ITOH K, MIMURA J, YAMAMOTO M. Discovery of the negative regulator of Nrf2, Keap1: a historical overview [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 13(11): 1665-1678.
- [26] 胡流芳, 王迎, 任汝静, 等. Keap1-Nrf2/ARE 信号通路的抗氧化应激作用及其调控机制 [J]. *国际药学研究杂志*, 2016, 43(1): 146-152, 166.
- [27] 张铁凤, 齐智利. 热应激条件下机体发生氧化应激的机制 [J]. *动物营养学报*, 2017, 29(9): 3051-3058.
- [28] MARTINEZ M C, ANDRIANTSITOHAINA R. Reactive nitrogen species: molecular mechanisms and potential significance in health and disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(3): 669-702.
- [29] 熊款款, 谭磊, 王爱兵, 等. Keap1-Nrf2/ARE 信号通路抗氧化机制及抗氧化剂的研究进展 [J]. *动物医学进展*, 2021, 42(4): 89-94.
- [30] LEE J M, JOHNSON J A. An important role of Nrf2-ARE pathway in the cellular defense mechanism [J]. *J Biochem Mol Biol*, 2004, 37(2): 139-143.
- [31] 倪晓琦, 陈锡威, 金晓锋. E3 泛素连接酶接头蛋白 Keap1 的研究进展 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2022, 49(2): 328-348.
- [32] 石璐璐, 王哲奇, 徐元庆, 等. 热应激对绵羊血清免疫和抗氧化指标及相关基因相对表达量的影响 [J]. *动物营养学报*, 2020, 32(11): 5275-5284.
- [33] 王换换, 申正杰, 肖航, 等. 热应激对肝脏中 Keap1-Nrf2 信号通路及下游基因表达的影响 [J]. *南京农业大学学报*, 2017, 40(1): 151-156.
- [34] GAMBHIR L, CHECKER R, SHARMA D, et al. Thiol dependent NF- κ B suppression and inhibition of T-cell mediated adaptive immune responses by a naturally occurring steroidal lactone Witha-

- ferin A [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2015, 289 (2):297-312.
- [35] LIOCHEV S I, FRIDOVICH I. Superoxide and iron: partners in crime [J]. *IUBMB Life*, 1999, 48(2):157-161.
- [36] LINGAPPAN K. NF- κ B in oxidative stress[J]. *Current Opinion in Toxicology*, 2018, 2(7):81-86.
- [37] LI Q, ENGELHARDT J F. Interleukin-1 β induction of NF κ B is partially regulated by H₂O₂-mediated activation of NF κ B-inducing kinase[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281(3):1495-1505.
- [38] EVANS S S, REPASKY E A, FISHER D T. Fever and the thermal regulation of immunity: The immune system feels the heat[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2015, 15(6):335-349.
- [39] PRODRIMOU C. Mechanisms of Hsp90 regulation[J]. *The Biochemical Journal*, 2016, 473(16):2439-2452.
- [40] ASEA A, KRAEFTS K, KURT-JONES E A, et al. HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine[J]. *Nature Medicine*, 2000, 6(4):435-442.
- [41] BROEME M, KRAPPMANN D, SCHEIDEREIT C. Requirement of Hsp90 activity for I κ B kinase (IKK) biosynthesis and for constitutive and inducible IKK and NF- κ B activation[J]. *Oncogene*, 2004, 23(31):5378-5386.
- [42] 唐志文, 孙福显, 杨亮, 等. 不同饲料条件下奶牛胃肠道中内毒素浓度与炎症反应相关关系研究进展[J]. *家畜生态学报*, 2018, 39(5):6-10.
- [43] OPAL S M. The host response to endotoxin, antilipopolysaccharide strategies, and the management of severe sepsis[J]. *International Journal of Medical Microbiology*, 2007, 297(5):365-377.
- [44] 叶建新, 林航, 穆军山, 等. 探讨TLR4/NF- κ B信号通路在劳力性热射病大鼠脑损伤中的作用[J]. *解放军医学院学报*, 2019, 40(12):1170-1173, 1178.
- [45] 张宇, 徐子洁, 黄晓瑜, 等. 白藜芦醇对热应激诱导的山羊小肠上皮细胞炎症反应调节作用的研究[J]. *畜牧兽医学报*, 2020, 51(8):1886-1894.
- [46] GU M, ZHOU X, SOHN J H, et al. NF- κ B-inducing kinase maintains T cell metabolic fitness in antitumor immunity[J]. *Nature Immunology*, 2021, 22(2):193-204.
- [47] WU M, BIAN Q, LIU Y, et al. Sustained oxidative stress inhibits NF- κ B activation partially via inactivating the proteasome[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2009, 46(1):62-69.
- [48] BAGATH M, KRISHNAN G, DEVARAJ C, et al. The impact of heat stress on the immune system in dairy cattle: A review[J]. *Research in Veterinary Science*, 2019, 126(10):94-102.
- [49] HE S, YU Q, HE Y, et al. Dietary resveratrol supplementation inhibits heat stress-induced high-activated innate immunity and inflammatory response in spleen of yellow-feather broilers[J]. *Poultry Science*, 2019, 98(12):6378-6387.
- [50] MCEWEN D B S. Acute stress enhances while chronic stress suppresses cell-mediated immunity in vivo: a potential role for leukocyte trafficking [J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 1997, 11(4):286-306.
- [51] SINGH K M, SINGH S, GANGULY I, et al. Evaluation of Indian sheep breeds of arid zone under heat stress condition[J]. *Small Ruminant Research*, 2016, 141(7):113-117.
- [52] RIUS A G. Heat stress-mediated activation of immune-inflammatory Pathways[J]. *Antibiotics*, 2021, 10(11):1285.
- [53] KAUFMAN J D, BAILEY H R, KENNEDY A M, et al. Cooling and dietary crude protein affected milk production on heat-stressed dairy cows[J]. *Livestock Science*, 2020, 240(2):104111.
- [54] DANGI S S, BHARATI J, SAMAD H A, et al. Expression dynamics of heat shock proteins (HSP) in livestock under thermal stress [J]. *Heat Shock Proteins in Veterinary Medicine and Sciences*, 2017, 16(12):37-79.
- [55] ARNAL M E, LALLES J P. Gut epithelial inducible heat-shock proteins and their modulation by diet and the microbiota[J]. *Nutrition Reviews*, 2016, 74(3):181-197.
- [56] SAADELDIN I M, SWELUM A A, ZAKRI A M, et al. Effects of acute hyperthermia on the thermotolerance of cow and sheep skin-derived fibroblasts[J]. *Animals*, 2020, 10(4):545.
- [57] PARK H G, HAN S I, OH S Y, et al. Cellular responses to mild heat stress[J]. *Cellular & Molecular Life Sciences Cmls*, 2005, 62(1):10-23.
- [58] SHI L, XU Y, MAO C, et al. Effects of heat stress on antioxidant status and immune function and expression of related genes in lambs [J]. *International Journal of Biometeorology*, 2020, 64(12):2093-2104.
- [59] 彭孝坤, 赵天, 黄晓瑜, 等. 急性热应激对山羊血液生化指标及淋巴细胞热休克蛋白70家族基因表达的影响[J]. *畜牧兽医学报*, 2019, 50(6):1219-1229.
- [60] WU Y N, YAN F F, HN J Y, et al. The effect of chronic ammonia exposure on acute-phase proteins, immunoglobulin, and cytokines in laying hens[J]. *Poultry Science*, 2017, 96(6):1524-1530.
- [61] 陈浩, 王纯洁, 斯木吉德, 等. 慢性热应激对西门塔尔牛血清酶活性和免疫功能的影响[J]. *中国兽医学报*, 2021, 41(3):557-561.

(责任编辑:成纾寒)