

高强度复合应激重塑青年男性肠道菌群并诱发炎症反应：一项纵向自身对照研究

赵勇¹, 张俐娜¹, 姜红红¹, 周兰英², 朱军^{1*}

¹火箭军特色医学中心肛肠外科, 北京 100088; ²解放军96603部队医院外一科, 湖南怀化 418000

[中图分类号] R363

[文献标志码] A

[DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0157.2026.0604

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 赵勇,张俐娜,姜红红等.高强度复合应激重塑青年男性肠道菌群并诱发炎症反应:一项纵向自身对照研究[J].解放军医学杂志,DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.0157.2026.0604.

[收稿日期] 2026-01-21

[录用日期] 2026-03-29

[上线日期] 2026-06-04

[摘要] **目的** 探讨为期8周的高强度复合应激对青年男性肠道菌群和炎症因子水平的影响,并分析菌群变化与炎症指标的相关性。**方法** 选取68名经历8周高强度复合应激的健康青年男性作为研究对象。分别于应激暴露开始前1d及结束后1d采集粪便与静脉血样本。采用16S rRNA基因测序技术分析肠道菌群的多样性与组成;使用全自动血液分析仪检测血常规指标,包括红细胞计数(RBC)、血红蛋白(HGB)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEUT)、淋巴细胞计数(LYMPH)及血小板计数(PLT),并计算中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR);并采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清C反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6、IL-8及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。**结果** 应激暴露后,由观测物种数和Chao1指数可见肠道菌群 α 多样性明显增加($P<0.05$); β 多样性分析显示,暴露前后肠道菌群组成存在明显差异($P=0.001$)。应激暴露后,6个菌门和7个菌属丰度发生明显变化[$P_{校正}<0.05$],其中酸杆菌门等6个菌门以及Faecalibaculum、Ruminococcus_E、Streptococcus等6个菌属丰度升高,Copromonas丰度降低。应激暴露后,血清TNF- α 水平明显升高($P=0.007$),CRP、IL-6、IL-8及血常规指标(RBC、HGB、WBC、NEUT、LYMPH、NLR及PLT)均无明显变化($P>0.05$)。线性混合模型(LMM)分析显示,Ruminococcus_E菌属丰度升高与TNF- α 水平降低呈明显负相关($\beta=-16.86$, 95%CI -26.73~-7.00, $P_{校正}=0.007$);Anaerobutyricum与Streptococcus丰度与TNF- α 水平呈趋势性负相关($P_{原始}$ 分别为0.037和0.022, $P_{校正}$ 分别为0.087与0.078)。结论 为期8周的高强度复合应激可显著改变健康男性的肠道菌群结构,并激活机体炎症反应。Ruminococcus_E等潜在抗炎菌属的富集,可能有助于部分对抗应激诱导的炎症反应,靶向调节肠道菌群或可为高应激人群的健康维护提供新思路。

[关键词] 肠道菌群;炎症因子;应激

High-intensity compound stress reshapes gut microbiota and induces inflammatory response in young men: a longitudinal self-controlled study

Zhao Yong¹, Zhang Li-Na¹, Jiang Hong-Hong¹, Zhou Lan-Ying², Zhu Jun^{1*}

¹Department of Colorectal Surgery, the Characteristic Medical Center of PLA Rocket Force, Beijing 100088, China, ²First Department of Surgery, the 96603 Hospital of PLA, Huaihua, Hunan 418000, China

*Corresponding author, E-mail: 99zhujun@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the impact of an 8-week high-intensity combined stress on gut microbiota and inflammation in young males, and to analyze the correlation between microbial changes and inflammatory markers. **Methods** Sixty-eight healthy young males undergoing an 8-week high-intensity combined stress program were enrolled. Fecal and venous blood samples were collected one day before and one day after the stress exposure. Gut microbiota diversity and composition were analyzed using 16S rRNA gene sequencing. Routine blood parameters were measured using an automated hematology analyzer, and serum levels of C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-6, IL-8, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** After stress exposure, the α diversity of gut microbiota increased significantly (both $P<0.05$).

[作者简介] 赵勇,医学博士,主要从事肠道微生态和结直肠癌肿瘤方面的研究

[通信作者] 朱军, E-mail: 99zhujun@163.com

for Observed species and Chao1 indices). Beta diversity analysis revealed a significant difference in microbiota composition between before and after exposure ($P=0.001$). The abundances of 6 bacterial phyla and 7 genera changed significantly (FDR-adjusted $P<0.05$). At the phylum level, the abundances of Acidobacteriota, Firmicutes_D, Actinobacteriota, Gemmatimonadota, Chloroflexota, and unclassified Bacteria increased. At the genus level, the abundances of *Faecalibaculum*, *Ruminococcus_E*, *Streptococcus*, CAG-269, *Bifidobacterium*, and *Anaerobutyricum* increased, while the abundance of *Copromonas* decreased. Serum TNF- α levels were significantly elevated after exposure ($P=0.007$), whereas no significant changes were observed in CRP, IL-6, IL-8, or core routine blood parameters (RBC, HGB, WBC, NEUT, LYMPH, NLR, and PLT) ($P>0.05$). Linear mixed model (LMM) analysis indicated that the increase in *Ruminococcus_E* abundance was significantly negatively correlated with the decrease in TNF- α levels ($\beta=-16.86$, 95%CI -26.73 to -7.00, $P_{\text{FDR-adjusted}}=0.007$). The abundances of *Anaerobutyricum* and *Streptococcus* also showed a trend toward a negative correlation with TNF- α levels ($P_{\text{raw}}=0.037$ and 0.022 , $P_{\text{FDR-adjusted}}=0.087$ and 0.078 , respectively). **Conclusion** An 8-week high-intensity combined stress can significantly alter gut microbiota structure and activate inflammatory response in young males. The enrichment of potentially anti-inflammatory bacteria, such as *Ruminococcus_E*, may partially counteract stress-induced inflammatory responses. Targeted modulation of the gut microbiota could offer a novel strategy for health maintenance in individuals under high stress.

[Key words] gut microbiota; inflammatory factors; stress

肠道菌群作为人体高度复杂的微生态系统,其稳定的多样性结构是维持宿主消化吸收、营养代谢与神经免疫调节功能的重要基础^[1]。研究发现,饮食、环境、心理压力等多种因素可显著影响菌群组成,而菌群结构的改变与多种疾病的发生发展密切相关^[2]。持续高强度的多种复合应激环境,如体力大量消耗、心理压力、睡眠剥夺及环境改变等的复合暴露,为研究人体微生物组在极端条件下的动态应答提供了独特的自然实验模型。处于此类环境中的个体,常报告胃肠道不适、情绪障碍及系统性炎症水平升高等一系列健康问题^[3-4],尽管其潜在病因复杂,但肠道菌群可能在上述病理生理过程中发挥重要作用^[5]。为此,本研究以一组经历为期8周高强度复合应激的健康青年男性为研究对象,旨在揭示复合应激暴露对其肠道菌群结构与机体炎症水平的动态影响,并进一步探索二者之间的潜在关联,以期为维护高应激负荷下特定人群的肠道微生态稳态、促进其身心健康提供新证据和潜在的干预靶点。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究采用纵向观察设计,研究对象为某部一组即将参与为期8周高强度复合应激训练计划的健康青年男性。该训练暴露环境具有以下特征:(1)空间受限的封闭环境;(2)持续性的体能消耗;(3)睡眠周期紊乱及昼夜节律干扰。纳入标准:健康男性,自愿完成全部计划。排除标准:(1)入组前1个月或计划期间使用过抗生素、益生菌或免疫调节剂;(2)患有已知的胃肠道疾病、代谢性疾病、自身免疫病或慢性感染;(3)在计划期间因意外伤害病或个人原因中止参与;(4)提供的生物样本量不足或质量不符合检测要求。共68名研究对象纳入最终分析。任务期间,9名参训人员(13.2%)出现轻微不适

症状,其中上呼吸道感染3名(4.4%),腹泻6名(8.8%),经医疗处理后均好转,并顺利完成训练,纳入最终分析。本研究样本采集依托于研究对象的常规体检。所有基线评估与样本(粪便和静脉血)采集于计划开始前1d进行,终点评估与样本采集于计划结束次日完成。所有人员在样本采集前均已获得充分的口头告知,明确知晓样本用途、数据使用范围及自愿参与原则,均表示同意配合采样。本研究获火箭军特色医学中心伦理审查委员会审批(LC2026034)。

1.2 基线资料收集 应激暴露开始前1d,通过标准化问卷与体检记录结合的方式,收集所有研究对象的基线资料:(1)人口学特征,包括年龄、婚姻状况、学历水平;(2)体格测量指标,包括身高、体重,并计算体重指数(BMI);(3)生活行为习惯,包括近1个月吸烟与饮酒情况。资料采集遵循自愿原则,研究对象充分知情后由专人统一录入电子数据库,确保数据准确完整。

1.3 肠道菌群标本采集与检测分析 采集研究对象的新鲜粪便标本,获取时间 <2 h,置于装有2ml RNA稳定液的粪便采集管中,并保存于 -80°C 冰箱中备用。提取粪便基因组DNA并经质检合格后,对16S rRNA基因V3~V4区进行PCR扩增、文库构建及Illumina MiSeq高通量测序。测序数据经QIIME2流程处理,生成扩增子序列变异(amplicon sequence variant, ASV)及丰度表,采用Greengenes2数据库进行物种注释。在此基础上进行 α 多样性与 β 多样性分析,并筛选暴露前后差异显著的菌门和菌属。

1.3.1 肠道菌群16S rRNA检测 采用粪便基因组DNA提取试剂盒(QIAamp DNA Stool Mini Kit,德国Qiagen公司)提取粪便基因组DNA,经超微量分光光度计(NanoDrop 2000)与琼脂糖凝胶电泳进行质检。

以细菌 16S rRNA 基因 V3~V4 区为靶标进行 PCR 扩增。使用引物为 338F(5'-barcode+ACTCCTACGGGAGGCAGCA-3') 与 806R(5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3')。扩增产物经 PicoGreen 荧光法定量后,使用 Illumina TruSeq Nano DNA LT 文库制备试剂盒建库。使用 QIIME2 微生物组分析平台分析测序数据,经 demux、cutadapt 处理及分裂扩增子降噪(divisive amplicon denoising algorithm, DADA2)算法降噪后,生成 ASV 及丰度表。物种注释采用基于 Greengenes2 的数据库(版本 gg2_2022_10)。

1.3.2 肠道菌群多样性及组成分析 采用 α 多样性分析肠道菌群多样性。 α 多样性指数比较采用配对 Wilcoxon 符号秩检验, β 多样性分析采用基于 Bray-Curtis 距离的配对置换多元方差分析(permutational multivariate analysis of variance, PERMANOVA)及主坐标分析(principal co-ordinates analysis, PCoA)。

1.3.3 差异菌门与菌属筛选 对相对丰度 >0.1% 的菌门和菌属,采用配对 Wilcoxon 符号秩检验比较暴露前后丰度差异,原始 P 值($P_{\text{原始}}$)为未经校正的检验 P 值,错误发现率(false discovery rate, FDR)校正 P 值($P_{\text{校正}}$)采用 Benjamini-Hochberg 法校正,以 $P_{\text{校正}} < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4 血常规指标及炎症因子检测 分别使用紫管和红管抽取所有研究对象的空腹静脉血各 5 ml。紫管血液样本以全自动血液分析仪检测进行血常规检查。检测指标包括红细胞计数(RBC)、血红蛋白(HGB)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEUT)、淋巴细胞计数(LYMPH)及血小板计数(PLT),并计算中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)。红管血液样本经离心后,使用冻存管将血清分装并储存于 -80°C 冰箱。分别采用人 C 反应蛋白(CRP)及 AuthentiKine 人白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)酶联免疫吸附测定试剂盒(美国 Proteintech 公司)测定血清炎症因子水平。所有操作步骤均严格按照试剂盒说明书进行。

1.5 菌群与炎症因子的关联分析 计算差异菌属丰度与 TNF- α 水平的暴露前后变化值(Δ),采用 Spearman 秩相关分析初步评估相关性。进一步构建线性混合模型(linear mixed model, LMM),以 Δ TNF- α 为因变量, Δ 菌属丰度($\log_{10}$ 转换)、时间点及其交互项为固定效应,个体编号为随机截距项,以交互项反映纵向关联。相关性 & LMM 分析均以 $P_{\text{校正}} < 0.05$ 为差异有统计学意义。若 $P_{\text{原始}} < 0.05$ 而 $P_{\text{校正}}$ 为 0.05~0.10,则视为趋势性关联。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 22.0 及 R 4.5.2 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布者,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,

比较采用配对样本 t 检验;不符合正态分布者,以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较采用配对样本 Wilcoxon 符号秩检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义

2 结 果

2.1 基线特征 共纳入 68 名健康青年男性,年龄(26.5 ± 4.0)岁, BMI(23.4 ± 2.1) kg/m^2 ;已婚 25 名(36.8%),未婚 43 名(63.2%);学历分布为高中 7 名(10.3%)、专科 41 名(60.3%)、本科及以上 20 名(29.4%);吸烟者 25 名(36.8%),均无饮酒。训练期间 9 名(13.2%)出现轻微不适,包括上呼吸道感染 3 名(4.4%)及腹泻 6 名(8.8%),经处理后均好转。

2.2 肠道菌群多样性分析 α 多样性分析结果显示,与暴露前比较,应激暴露后研究对象的菌群丰度明显增加:观测物种数[725.0(516.75, 988.0) vs. 592.5(483.25, 817.0), $P=0.008$]和 Chao1 指数[774.36(565.06, 1045.37) vs. 636.81(519.95, 882.96), $P=0.011$]均明显增高(图 1A)。采用基于 Bray-Curtis 距离的 PCoA 分析 β 多样性,配对 PERMANOVA 分析结果显示,暴露前后研究对象的肠道菌群组成($F=1.809$, $P=0.001$)和个体间菌群组成($F=2.579$, $P=0.001$)均存在明显差异(图 1B)。

2.3 肠道菌群组成的差异分析 所有样本中检测到相对丰度 >0.1% 的主要菌门 12 个、主要菌属 90 个。其中,相对丰度最高的 3 个菌门依次为厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidota)与变形菌门(Proteobacteria);相对丰度最高的 3 个菌属为粪杆菌属(Faecalibacterium)、拟杆菌属(Bacteroides)与普雷沃菌属(Prevotella)(图 2)。差异分析显示,共有 6 个菌门和 7 个菌属的丰度发生明显变化($P_{\text{校正}} < 0.05$)。在门水平上,酸杆菌门(Acidobacteriota)、厚壁菌门(Firmicutes_D)、放线菌门(Actinobacteriota)、芽单胞菌门(Gemmatimonadota)、绿弯菌门(Chloroflexota)及未分类细菌(unclassified_Bacteria)的丰度在暴露后均明显升高($P < 0.05$)。在属水平上,粪杆菌属(Faecalibaculum)、链球菌属(Streptococcus)、瘤胃球菌属(Ruminococcus_E)、梭菌科未定性菌(CAG-269)、双歧杆菌属(Bifidobacterium)及厌氧丁酸菌属(Anaerobutyricum)的丰度在暴露后明显升高;而粪单胞菌属(Copromonas)的丰度则明显降低($P < 0.05$, 表 1)。

2.4 血常规指标及血液中炎症因子分析 血常规检查结果显示,暴露前后 RBC、HGB、WBC、NEUT、LYMPH、NLR 及 PLT 均未发生明显变化($P > 0.05$)。酶联免疫吸附测定结果显示,暴露后血清 TNF- α 水平明显高于暴露前($P=0.007$),而暴露前后 CRP、IL-6 及 IL-8 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$) (表 2)。

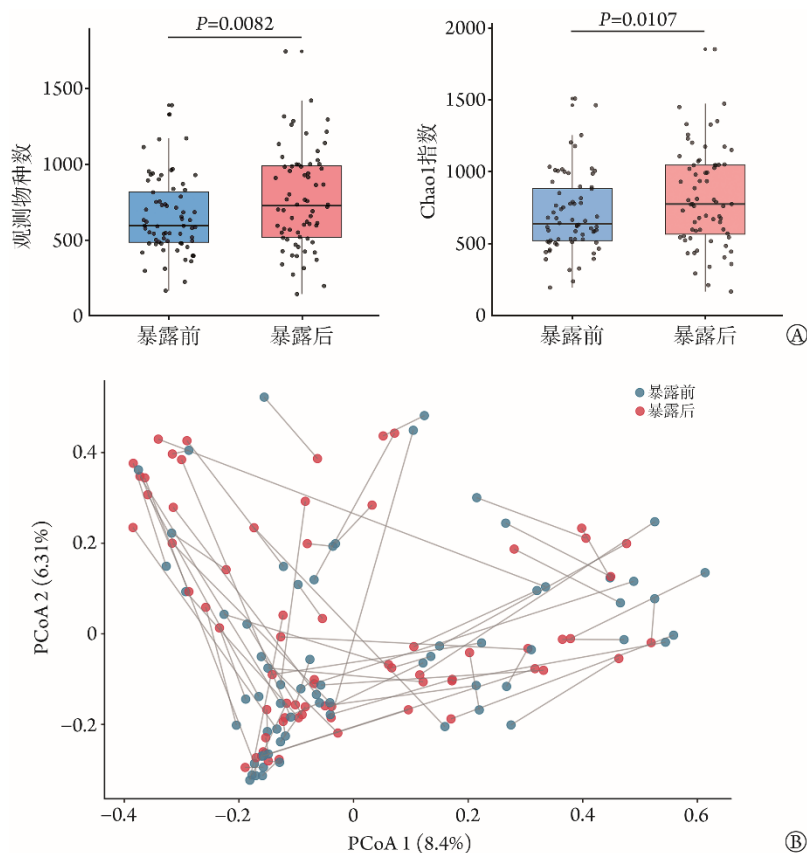


图1 68名健康青年男性应激暴露前后肠道菌群的多样性分析

Fig.1 Gut microbiota diversity in 68 healthy young men before and after stress exposure

A. α 多样性分析; B. β 多样性分析, 该图中同一研究对象暴露前(蓝色)与暴露后(红色)样本以灰色直线相连, 连线反映同一个体自身前后变化($F=1.809$, $P=0.001$); 点分布的离散度反映不同个体间差异($F=2.579$, $P=0.001$). * $P<0.05$. PCoA. 主坐标分析

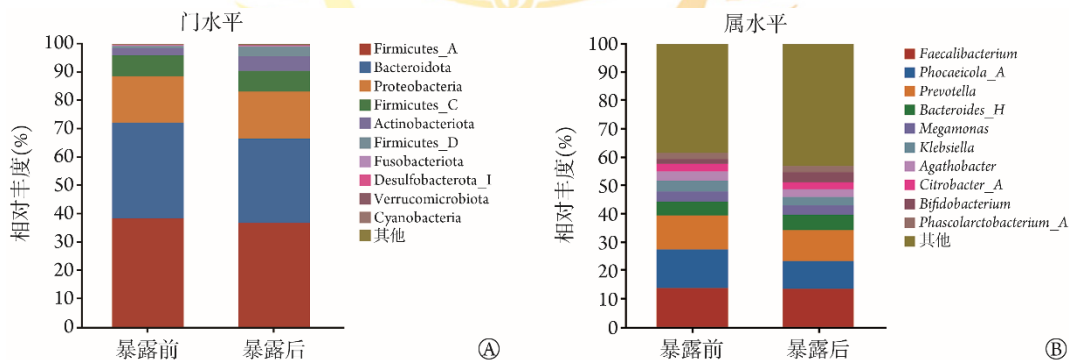


图2 68名健康青年男性应激暴露前后肠道菌群组成中丰度排名前10的菌门和菌属

Fig.2 Top 10 phyla and genera by relative abundance in the gut microbiota of 68 healthy young men before and after stress exposure

2.5 肠道菌群丰度与炎症因子水平的关联分析 采用 Spearman 相关分析暴露前后 7 个差异显著菌属的丰度变化值(Δ 菌属)与 TNF- α 水平变化值(Δ TNF- α)之间的关联, 结果显示, 仅 Δ Ruminococcus_E 与 Δ TNF- α 呈明显负相关($r = -0.286$, $P_{\text{原始}} = 0.018$), 但该关联经校正后无统计学意义($P_{\text{校正}} = 0.128$)。进一步采用 LMM 控制个体间差异后分析结果显示, Ruminococcus_E 的丰度增加与 TNF- α 水平下降呈明显负相关 ($\beta = -16.86$, 95%CI $-26.73 \sim -7.00$, $P_{\text{校正}} =$

0.007)。此外, Anaerobutyricum($\beta = -37.95$, $P_{\text{原始}} = 0.037$, $P_{\text{校正}} = 0.087$)与 Streptococcus($\beta = -26.98$, $P_{\text{原始}} = 0.022$, $P_{\text{校正}} = 0.078$)的丰度增加分别与 TNF- α 水平下降呈趋势性负相关, 其余 4 个差异菌属与 TNF- α 未显示出明显相关性(图 3, 附表 1)。

3 讨论

高强度的复合应激环境是集持续能量消耗、心理压力、睡眠剥夺及恶劣环境暴露于一体的典型多

表 1 68 名健康青年男性应激暴露前后肠道菌群差异菌门和菌属分析[M(Q₁, Q₃)]

Tab.1 Differential analysis of gut microbiota phyla and genera in 68 healthy young men before and after stress exposure [M(Q₁, Q₃)]

分类单元	暴露前	暴露后	V	P _{原始}	P _{校正}
门水平					
Acidobacteriota	0(0, 0.004)	0.007(0, 0.015)	248.50	0.000	<0.001
Firmicutes_D	0.458(0.275, 1.089)	0.846(0.550, 1.799)	438.00	0.000	<0.001
Actinobacteriota	1.258(0.598, 3.025)	2.129(0.915, 6.599)	604.00	0.001	0.006
Gemmatimonadota	0(0, 0)	0(0, 0.007)	72.50	0.001	0.008
Chloroflexota	0(0, 0)	0(0, 0.007)	163.50	0.002	0.011
unclassified_Bacteria	0.083(0.048, 0.177)	0.132(0.050, 0.283)	688.00	0.008	0.046
属水平					
Faecalibaculum	0(0, 0)	0.024(0.011, 0.040)	5.00	0	<0.001
Streptococcus	0.054(0.022, 0.131)	0.129(0.079, 0.292)	637.00	0.001	0.039
Ruminococcus_E	0.020(0, 0.316)	0.248(0.007, 0.735)	403.00	0.001	0.039
CAG-269	0(0, 0)	0(0, 0.164)	114.00	0.002	0.039
Bifidobacterium	0.420(0.074, 1.357)	1.018(0.201, 3.189)	611.00	0.003	0.046
Anaerobutyricum	0.139(0.090, 0.231)	0.214(0.086, 0.352)	672.00	0.004	0.046
Copromonas	0.199(0.068, 0.315)	0.078(0, 0.183)	1399.50	0.003	0.046

V. 配对 Wilcoxon 符号秩检验统计量; P_{原始}. 未经校正的检验 P 值; P_{校正}. 经 Benjamini-Hochberg 法校正后的错误发现率(FDR)P 值

表 2 68 名健康青年男性应激暴露前后血常规指标及炎症因子水平比较

Tab.2 Comparison of levels of blood routine and inflammatory markers before and after stress exposure

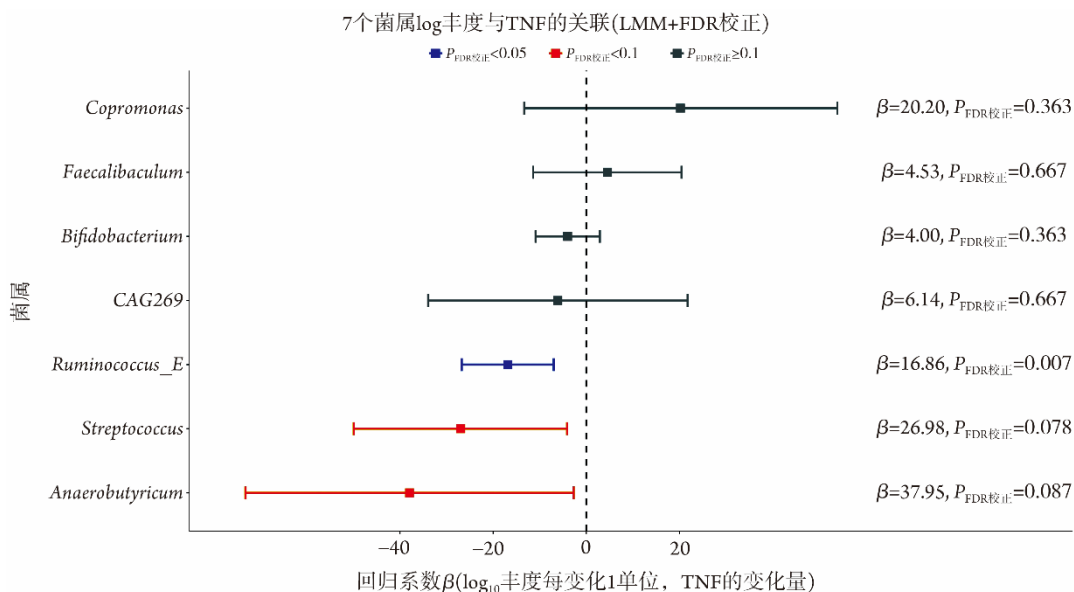
指标	暴露前	暴露后	t/V	P
血常规指标				
RBC(×10 ¹² /L, $\bar{x} \pm s$)	5.03±0.31	5.05±0.31	-0.79	0.436
HGB[g/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	156.00(149.00, 163.00)	159.00(153.00, 164.00)	561.00	0.080
WBC[×10 ⁹ /L, M(Q ₁ , Q ₃)]	6.30(5.60, 6.87)	6.07(5.43, 7.03)	943.00	0.501
NEUT[×10 ⁹ /L, M(Q ₁ , Q ₃)]	3.16(2.42, 3.79)	2.90(2.47, 3.63)	982.50	0.327
LYMPH(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	2.55±0.53	2.60±0.62	-0.86	0.392
NLR[M(Q ₁ , Q ₃)]	1.20(1.00, 1.66)	1.13(0.88, 1.55)	946.50	0.140
PLT[×10 ⁹ /L, M(Q ₁ , Q ₃)]	212.50(190.50, 236.25)	203.50(178.75, 237.50)	876.00	0.377
炎症因子				
TNF-α(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	26.75±10.88	32.25±18.14	-2.78	0.007
IL-6[pg/ml, M(Q ₁ , Q ₃)]	23.91(17.58, 33.17)	27.35(21.81, 39.09)	942.00	0.220
IL-8[pg/ml, M(Q ₁ , Q ₃)]	4.60(3.54, 18.52)	8.31(5.78, 14.89)	915.00	0.163
CRP[ng/ml, M(Q ₁ , Q ₃)]	549.33(255.14, 1038.39)	450.54(255.78, 1086.92)	1146.00	0.968

RBC. 红细胞计数; HGB. 血红蛋白; WBC. 白细胞计数; NEUT. 中性粒细胞计数; LYMPH. 淋巴细胞计数; NLR. 中性粒细胞与淋巴细胞比值; PLT. 血小板计数; TNF-α. 肿瘤坏死因子-α; IL-6. 白细胞介素-6; IL-8. 白细胞介素-8; CRP. C反应蛋白

重应激场景。本研究结果显示，为期 8 周的此类复合应激可显著改变青年男性肠道菌群的多样性与结构，同时激活机体炎症反应通路，且炎症水平的变化与肠道微生物组成的改变密切相关。这为揭示长期复合应激下肠道-免疫轴的调控机制提供了重要依据。

大量研究证实，高强度复合应激可激活机体炎症反应，主要表现为 IL-6、TNF-α 等促炎因子水平明显升高^[3,6-7]。本研究结果与之一致：为期 8 周的应激暴露后 TNF-α 水平明显升高。TNF-α 作为关键促

炎因子，在免疫监视、细胞凋亡、抗感染以及炎症级联反应的启动和放大中发挥核心作用^[8]。目前认为，本研究所涉及的以空间受限、持续性能消耗、睡眠周期紊乱及昼夜节律干扰为特征的复合应激所引发的强烈生理与心理压力，可直接激活核因子 κB (NF-κB) 等关键炎症信号通路，进而促进 TNF-α 的合成与分泌^[9]。同时，应激可降低内脏灌注，诱发肠道缺血缺氧和肠道屏障功能损伤，导致肠源性内毒素(LPS)易位入血并激活全身性炎症反应，这也是推高 TNF-α 水平的关键机制^[10-11]。持续升高的 TNF-α

图3 差异菌属与TNF- α 的关联(LMM分析)Fig.3 Association between differential genera and TNF- α (LMM analysis)TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; LMM. 线性混合模型; FDR. 错误发现率

已被证实与代谢紊乱、胃肠道功能障碍、认知功能下降等多种应激相关疾病的发病机制相关^[8,12]。

复合应激可改变肠道菌群的多样性和结构,但不同研究间存在异质性^[7,11,13]。 α 多样性反映群落内物种丰富度与均匀度,其受应激影响的结果不一。Karl等^[11]发现短期高强度体能负荷后,参与者肠道菌群 α 多样性升高。本研究亦观察到8周应激暴露后 α 多样性显著提升(观测物种数、Chao1指数均 $P < 0.05$);但Valle等^[13]及Hatch-Mcchesney等^[7]的研究未发现类似变化。相较于 α 多样性,菌群组成的改变(β 多样性)在各研究中更为一致。Karl等^[11]发现应激后56个菌属丰度发生变化,主要表现为部分有益菌(如*Faecalibacterium*、*Roseburia*、*Akkermansia*)丰度下降和潜在有害菌(如*Staphylococcus*、*Bilophila*、*Escherichia*)丰度增加;Valle等^[13]则观察到6个菌属丰度改变,包括*Ruminococcus*及*Streptococcus*增加。与Valle等^[13]的结果类似,本研究发现应激后7个菌属丰度发生明显变化,其中*Faecalibaculum*、*Streptococcus*、*Ruminococcus_E*、*Bifidobacterium*等菌属丰度明显升高,仅*Copromonas*丰度明显降低。上述研究结果提示,复合应激对肠道菌群多样性和结构的影响可能是应激强度、环境因素、持续时间及宿主个体反应共同作用的结果^[10]。

越来越多的研究证据表明,肠道菌群可通过调控免疫信号通路影响机体炎症反应^[14]。本研究通过纵向配对分析发现,应激暴露期间*Ruminococcus_E*丰度的上升与TNF- α 水平下降呈明显负相关(LMM分析: $\beta = -16.86$, 95%CI -26.73~-7.00, $P_{校正} = 0.007$)。

*Ruminococcus*是肠道微生物群中重要的丁酸盐产生菌,而丁酸盐作为核心短链脂肪酸(SCFA),可通过抑制NF- κ B信号通路和组蛋白去乙酰化酶(HDACs)活性,有效抑制TNF- α 、IL-6等促炎因子的生成^[15]。大量研究已证实了*Ruminococcus*属的抗炎潜力:在动物研究中,*Ruminococcus torques*的相对丰度与丁酸盐水平呈正相关,且与促炎细胞因子IL-1 β 和TNF- α 水平呈明显负相关^[16];在人类研究中,*Ruminococcus*的丰度与血清IL-6浓度呈明显负相关^[17]。此外,本研究发现,*Anaerobutyricum*和*Streptococcus*丰度也与TNF- α 水平呈趋势性负相关($P_{校正}$ 分别为0.087和0.078)。*Anaerobutyricum*是人类肠道核心产丁酸菌之一,其潜在抗炎作用可能通过丁酸盐介导。*Streptococcus*属与炎症的关系则较为复杂。在肝硬化患者中,*Streptococcus*丰度与TNF- α 浓度呈正相关^[18],但在自闭症和失眠症患者中,*Streptococcus*丰度与TNF- α 浓度呈负相关^[19-20],提示*Streptococcus*与炎症的关系可能依赖于宿主具体的生理或病理背景,其在复合应激场景下的具体角色有待进一步阐明。

本研究尚存在以下不足。首先,受研究条件限制,本研究未能采集大便性状信息,也未进行粪钙卫蛋白及肠道代谢组学检测。因此,虽然观察到特定菌属与TNF- α 的明显关联,但无法在机制上验证*Ruminococcus_E*等菌属是否通过丁酸盐通路影响炎症因子水平;其次,仅在暴露前后两个时间点取样,未能动态追踪变化轨迹,限制了因果与时序关系的推断;最后,未系统评估参与者的胃肠道症状、睡眠障碍等临床表现,难以建立“菌群变化—炎症改

变—疾病结局”的关联网络。

综上所述,本研究结果提示,长期高强度的复合应激在激活机体炎症通路的同时,也定向重塑了肠道菌群结构。与既往研究相比,本研究的创新性主要体现在以下方面:首先,时程更长(8周),揭示了慢性应激累积作用下菌群的演变规律;第二,发现了菌群的潜在保护性适应机制—在整体炎症水平升高的背景下,*Ruminococcus_E*等抗炎菌属的富集与TNF- α 水平下降明显相关,提示肠道菌群可能通过“主动适应”来缓冲过度的炎症损伤,从而维持内环境稳态^[21-22],这反映了肠道菌群对长期极端应激负荷的适应性响应;最后,上述发现为深入理解“应激—菌群—免疫”轴的调控机制提供了新视角,也为特殊环境下高应激负荷人群的健康维护开辟了新思路:如在应激暴露前通过营养或微生物制剂调节肠道菌群或增加特定有益菌属的丰度,可能有助于缓冲炎症反应、保护肠道屏障,进而促进该人群的身心适应与功能保持^[10, 23]。

【参考文献】

- [1] Sasso JM, Ammar RM, Tenchov R, *et al.* Gut microbiome-brain alliance: a landscape view into mental and gastrointestinal health and disorders[J]. ACS Chem Neurosci, 2023, 14(10): 1717-1763.
- [2] Shabani M, Ghoshehy A, Mottaghi AM, *et al.* The relationship between gut microbiome and human diseases: mechanisms, predisposing factors and potential intervention[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2025, 15: 1516010.
- [3] Li X, Kan EM, Lu J, *et al.* Combat-training increases intestinal permeability, immune activation and gastrointestinal symptoms in soldiers[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(8): 799-809.
- [4] Li X, Wilder-Smith CH, Kan ME, *et al.* Combat-training stress in soldiers increases S100B, a marker of increased blood-brain-barrier permeability, and induces immune activation[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2014, 35(1): 58-63.
- [5] 张娜娜, 杨云生, 王子恺. 肠道微生态与应激反应的关系及其在军事应激中的应用[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(9): 871-875.
- [6] Beckner ME, Main L, Tait JL, *et al.* Circulating biomarkers associated with performance and resilience during military operational stress[J]. Eur J Sport Sci, 2022, 22(1): 72-86.
- [7] Hatch-McChesney A, Suther C, Thompson LA, *et al.* Sex differences in immune and gut microbiota responses to military training[J]. Med Sci Sports Exerc, 2025, 57(11): 2503-2516.
- [8] Jang DI, Lee AH, Shin HY, *et al.* The role of tumor necrosis factor α (TNF- α) in autoimmune disease and current TNF- α inhibitors in therapeutics[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2719.
- [9] Wu Y, Yang Y, Wang L, *et al.* Effect of *Bifidobacterium* on osteoclasts: TNF- α /NF-kappaB inflammatory signal pathway-mediated mechanism[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1109296.
- [10] Mohr AE, Mach N, Pugh J, *et al.* Mechanisms underlying alterations of the gut microbiota by exercise and their role in shaping ecological resilience[J]. FEMS Microbiol Rev, 2025, 49: fuaf037.
- [11] Karl JP, Margolis LM, Madslie EH, *et al.* Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2017, 312(6): G559-G571.
- [12] Gepner Y, Hoffman JR, Hoffman MW, *et al.* Association between circulating inflammatory markers and marksmanship following intense military training[J]. J R Army Med Corps, 2019, 165(6): 391-394.
- [13] Valle M, Vieira IA, Fino LC, *et al.* Immune status, well-being and gut microbiota in military supplemented with synbiotic ice cream and submitted to field training: a randomised clinical trial[J]. Br J Nutr, 2021, 126(12): 1794-1808.
- [14] Przewłócka K, Folwarski M, Kaźmierczak-Siedlecka K, *et al.* Gut-muscle axis exists and may affect skeletal muscle adaptation to training[J]. Nutrients, 2020, 12(5): 1451.
- [15] Hays KE, Pfaffinger JM, Ryznar R. The interplay between gut microbiota, short-chain fatty acids, and implications for host health and disease[J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2393270.
- [16] Wang Q, Lu Q, Tang Y, *et al.* Integrated 16S rDNA-Seq and metabolomics reveal seasonal dynamics of gut microbial-SCFA-immune crosstalk in diarrheic calves[J]. Front Vet Sci, 2025, 12: 1615310.
- [17] West CE, Rydén P, Lundin D, *et al.* Gut microbiome and innate immune response patterns in IgE-associated eczema[J]. Clin Exp Allergy, 2015, 45(9): 1419-1429.
- [18] Shi K, Sun L, Feng Y, *et al.* Distinct gut microbiota and metabolomic profiles in HBV-related liver cirrhosis: insights into disease progression[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2025, 15: 1560564.
- [19] Shao L, Cai G, Fu J, *et al.* Gut microbial "TNF α -sphingolipids-steroid hormones" axis in children with autism spectrum disorder: an insight from meta-omics analysis[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 1165.
- [20] Wang Q, Chen B, Sheng D, *et al.* Multiomics analysis reveals aberrant metabolism and immunity linked gut microbiota with insomnia[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(5): e0099822.
- [21] Huang L, Tan H, Weng S, *et al.* Gut lactate boosts ruminococcus via histone lactylation to mediate time-restricted feeding protection in Crohn's disease[J]. Adv Sci, 2026, 7: e18419.
- [22] Ticinesi A, Maggi S, Nouvenne A, *et al.* The gut microbiome and ageing trajectories: mechanisms and clinical implications[J]. Nat Rev Endocrinol. 2026, 22(6):323-337.
- [23] Varghese S, Rao S, Khattak A, *et al.* Physical exercise and the gut microbiome: a bidirectional relationship influencing health and performance[J]. Nutrients, 2024, 16(21): 3663.

(责任编辑: 纪方方)