高锌控制仔猪腹泻的作用机制探讨

王磊^{1,2}, 尹杰², 李浙烽³, 徐二华³, 杨焕胜^{1*}, 印遇龙^{1,2*}

1. 湖南师范大学生命科学学院, 动物营养与人体健康实验室, 长沙 410081;

2. 中国科学院亚热带农业生态研究所, 动物营养生理与代谢过程湖南省重点实验室, 长沙 410125;

3. 杭州康德权饲料有限公司院士专家工作站, 杭州 311107

* 联系人, E-mail: yhs@hunnu.edu.cn; yinyulong@isa.ac.cn

收稿日期: 2019-08-30; 接受日期: 2019-10-01; 网络版发表日期: 2020-03-04

中国科学院前沿科学重点研究项目(批准号: QYZDY-SSW-SMC008)、国家重点研发计划(批准号: 2016YFD0501201)、湖南省自然科学基金(批准号: 2017JJ1020)和动物营养生理与代谢过程湖南省重点实验室(批准号: 2018TP1031)资助

仔猪早期断奶是现代集约化养猪业的关键技术之一, 从传统的28~35断奶日龄提前到21~23日龄。断奶过程由液体母乳变成颗粒饲料, 对肠道上皮细胞有直接损伤, 同时颗粒饲料中不可消化的碳水化合物含量高、脂肪含量低、氨基酸组成变化较大, 进一步造成不同程度的生理应激; 其次, 断奶仔猪面临与母猪分离、合群和打架等社会因素, 均能够诱发仔猪产生一系列应激反应。在猪生产上, 断奶应激是仔猪腹泻的主要原因。据统计, 中国每年仅因腹泻死亡的仔猪约2400万头, 造成直接经济损失约120亿元。针对仔猪断奶以及其他因素引起的营养性腹泻, 目前广泛采用高剂量氧化锌控制预防, 从而导致商品饲料中(尤其是仔猪教槽料和保育料)锌过量。长期使用高锌饲料对猪健康和生态环境均有严重的影响, 尤其是锌污染问题。因此, 2018年7月, 我国农业农村部第2625号公告执行, 在仔猪断奶后两周内饲料总锌含量要求不超过1600 mg/kg, 而仔猪(≤ 25 kg)饲料中总锌含量不超过110 mg/kg。在国家限锌禁抗的环保法规下, 研究揭示高锌抗腹泻机理对寻找有效替代方案具有重要的意义。因此, 本文从锌的基本功能、锌源及其利用率以及不同工艺的氧化锌作用效果等多个方面分析探讨高锌

控制仔猪腹泻的可能机制, 为饲料中的进一步降锌提供理论依据。

1 锌的基本功能

锌是动物必需的微量元素, 参与机体蛋白质以及相关酶的合成和激活、骨骼发育和角质的生成以及转录因子的合成。通过作用于蛋白质、转录因子等, 锌广泛参与机体的多种生理活动, 包括能量代谢、氧化还原、免疫反应以及信号转导通路等^[1,2]。在动物和人的幼龄时期, 锌是最重要的营养物质, 参与DNA合成及核酸和蛋白质代谢, 因此对生长和发育有重要意义^[3]。5~60个月严重营养不良儿童, 锌补充剂能够有效地促进其生长并提高临床蛋白质-能量营养不良的恢复率^[4]。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)应对婴儿急性腹泻的方案是采用低浓度口服补液盐和锌补充剂, 如硫酸锌、乙酸锌或葡萄糖酸锌^[5]。大量临床数据表明, 补充锌可以有效减少婴儿腹泻发作的持续时间, 降低严重程度。在猪生产上, 锌的缺乏会导致仔猪营养不良、畜禽皮肤角化不全、生长不良、食欲下降, 最终影响动物的生产性能和抗应激能力, 尤其是

引用格式: 王磊, 尹杰, 李浙烽, 等. 高锌控制仔猪腹泻的作用机制探讨. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 948–953

Wang L, Yin J, Li Z F, et al. Mechanism of high dose zinc oxide in controlling diarrhea in piglets (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2020, 50: 948–953, doi: 10.1360/N052018-00282

断奶仔猪日粮中锌不足更容易导致腹泻。

2 不同的锌源及其生物学利用率

美国猪常规配合饲料中锌的本底值为25~30 mg/kg, 中国猪生长育肥阶段(50~110 kg), 玉米豆粕次粉豆油型日粮饲料中锌的本底值约为40 mg/kg. 保育饲料中本底的微量元素铜和锰可以满足断奶仔猪需要, 但铁、硒、锌等基础日粮本底中不能满足, 仍需额外添加^[6]. 因此, 准确评估饲料原料中锌的有效利用率对猪饲料矿物元素的精准营养具有重要意义。

不同饲料原料中锌含量各不相同, 且利用率也差异较大, 其中大豆产物中锌的生物学利用率最低. 与硫酸锌比较, 豆粕中锌的利用率只有34%、大豆分离蛋白锌的利用率为25%、大豆浓缩蛋白锌的利用率不到18%^[7]; 全玉米和褐色米中锌的相对生物学价值为58%; 全麦面粉和全麦面包为63%~74%; 精制白面粉和白米锌利用率最高, 能达到硫酸锌利用率的89%~108%^[8].

其他矿物质锌的生物学利用率排序: 硫酸锌>蛋氨酸锌>氧化锌>赖氨酸锌^[9]. 在生长育肥猪中, 硫酸锌的生物学利用率比氧化锌、赖氨酸锌高, 且显著高于蛋氨酸锌. 与硫酸锌相比, 猪对饲料级氧化锌的生物学利用率仅为56%~68%^[9,10]. 尽管硫酸锌和蛋氨酸锌生物学利用率较氧化锌高, 但是氧化锌的抗腹泻效果比其他形式锌源的好. 因此, 目前猪生产上广泛采用氧化锌控制预防腹泻, 而硫酸锌仅作为普通锌源。

研究显示, 日粮添加植酸酶能够降低锌和植酸间的互作, 提高锌的吸收率. 日粮添加500 IU的植酸酶可以多释放20~30 mg本底锌^[11]. 21日龄断奶仔猪的饲料中额外添加超剂量植酸酶(2500 FTU/kg)降低了日粮中锌的添加水平(750 mg/kg), 同时对生产性能具有明显的促进作用. 不仅如此, 植酸酶可以有效提高饲料中锌的生物学利用率, 从而减少低锌对仔猪腹泻的影响^[12].

3 高锌控制腹泻的几种可能机制

饲料中添加高剂量锌能够有效预防和治疗仔猪腹泻(图1)^[13,14]. 目前, 关于高剂量氧化锌控制腹泻是锌离子态还是氧化锌分子态发挥作用还存在争议. 与硫酸锌相比, 日粮中添加高剂量氧化锌显著增加了仔猪日

增重和采食量, 说明不同的锌源作用效果不同. 用硫酸锌和包被氧化锌替代饲料中原粉氧化锌, 并不能起到直接添加原粉氧化锌的效果^[15,16]. 尽管如此, 还是不能完全判定仅是氧化锌分子态发挥了作用, 因为实验中引入了高剂量的硫酸根离子, 高含量硫酸根离子能够增加粪便中的含水量, 具有通便的效果^[17,18]. 此外, 乳仔猪饲料中无机硫酸根(五水硫酸铜、一水硫酸亚铁、一水硫酸锌、一水硫酸锰)含量增多, 会导致饲料发涩, 影响采食量等。

3.1 高锌促进仔猪生长

断奶应激导致饲料消化率降低30%, 而断奶仔猪在腹泻状态下营养物质消化率进一步下降. 研究表明, 日粮中添加高剂量氧化锌能够提高血液中的锌水平, 并进一步调节脑肠肽和饥饿激素的分泌, 刺激仔猪采食^[19]. 同时, 血液中锌含量增加, 可以有效促进消化酶的合成和激活, 提高营养物质消化率^[20,21]. 补锌还可以改善肠道形态学, 通过提高小肠绒毛的高度和隐窝深度来提高小肠的消化潜力, 日粮中的高锌可以增加很多胰腺组织的酶活, 可以提高养分利用率^[22]. 不仅如此, 氧化锌还能调节肠道菌群稳态及多样性, 促进肠道抗菌肽基因的表达, 进一步对断奶仔猪肠道进行修复^[23,24]. 尽管一些研究表明, 日粮中添加高剂量氧化锌对仔猪采食量没有影响, 但是均能够显著提高日增重^[23,25,26].

3.2 抑菌作用

对低剂量氧化锌和高剂量氧化锌仔猪的胃和空肠内容物做微生物体外培养发现, 高剂量的氧化锌能够抑制胃和空肠中细菌的生长速度^[27]. 氧化锌在肠道里产生过氧化氢自由基, 是氧化锌抗菌活性的重要因素^[28]. 纳米氧化锌粒子表面存在具有强氧化性的羟基及过氧自由基, 使得纳米氧化锌既具有锌元素本身的杀菌性能, 同时还会依靠强氧化性基团杀菌、除臭及分解有机物. 氧化锌的浓度、粒径、比表面积、晶体取向, 以及复合改性等因素对过氧化氢产量及抗菌性能有重要的影响. 过氧化氢产量与氧化锌的抗菌性能呈正比. 抗菌性能随着氧化锌的浓度、比表面积的增加而增加, 随着氧化锌粒径的增加而降低, 且浓度对氧化锌抗菌性能的影响程度超过粒径. 氧化锌颗粒的大小影响抑菌活力, 通过考察不同粒径的氧化锌纳米粒子对甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌生长的影响^[29]

图1 高锌能够控制仔猪腹泻的可能机制

Figure 1 Possible mechanism of high zinc control of piglet diarrhea

发现, 粒径降低、浓度增强都可以提高氧化锌的抗菌活力. 然而对金黄色葡萄球菌的影响不如对大肠杆菌的影响大. 不同载体、不同浓度以及不同的作用时间, 纳米氧化锌的抑菌效果不同^[30]. 但是也有研究报道, 氧化锌对体内的大肠杆菌无显著作用^[31~33]. 其原因可能与氧化锌添加剂量、形式等有关.

此外, 氧化锌可以保护由产内毒素型大肠杆菌((enterotoxigenic *Escherichia coli*, ETEC), K88)诱导的肠道损伤. 高剂量的氧化锌增加了肠道细胞紧密连接, 它对细胞的保护效果是通过抑制大肠道杆菌的黏附、侵入等过程, 阻止上皮细胞渗透性的增加和调节细胞因子的表达实现的. 体外培养实验发现, 氧化锌可以减少ETEC在肠上皮细胞培养物中的黏附和侵袭, 并在ETEC感染后恢复最佳的抗炎细胞因子平衡^[34]. 在断奶仔猪上, 氧化锌饲粮可减少旁细胞通透性^[35], 并且防止小肠的肠系膜淋巴结中的致病菌, 如大肠杆菌和肠球菌属的移位. 氧化锌对肠道菌群结构的影响, 可能并不是直接作用于肠道微生物, 而是作用于肠道屏障或机体的免疫系统, 间接对肠道微生物产生影响^[36,37]. 以小鼠为实验模型时, 只有氧化锌而非其他锌源(硫酸锌、蛋氨酸锌)可以预防猪痢疾短螺旋体的感染^[38].

3.3 改善免疫功能

日粮锌水平对动物免疫功能具有重要的意义. 锌

是胸腺和T细胞发育必需的辅助因子. 研究显示, 锌缺乏会导致感染抗性降低、免疫细胞失衡、降低幼T细胞的募集和NK(natural killer)细胞的活性, 同时对淋巴器官发育起到抑制作用^[39]. 锌的可利用率降低时, 会影响锌对机体的免疫应答调控, 特别是影响参与先天性和适应性免疫细胞的生存、增殖和成熟水平. 急性缺锌导致先天性和适应性免疫力下降, 慢性缺锌会增加炎症^[40]. 锌缺乏影响细胞因子的产生, 包括IL-1 β (interleukin-1 β), IL-2, IL-6和TNF- α (tumor necrosis factor α), 而补锌后, 血浆中细胞因子表现出剂量依赖性反应. 不同模型研究发现, 补充氧化锌能够显著抑制炎症因子表达, 对炎症疾病动物具有潜在治疗意义^[41~43]. 细胞因子信号传导蛋白的抑制剂(suppressor of cytokine signalling SOCS)通过抑制细胞因子从而在调节免疫应答中起重要作用. 高剂量氧化锌能够调节鼠伤寒沙门氏菌感染的仔猪模型SOCS2, SOCS4和SOCS7的表达增加, 但长达6周喂食高浓度的锌饲料可能损害免疫应答^[44]. 通过对小肠上皮组织的转录组学分析发现, 高剂量氧化锌降低了炎症反应相关基因的表达^[45]. 同时, 高剂量氧化锌能够抑制结肠上皮细胞炎症反应, 促进杯状细胞的发育和黏蛋白的分泌, 最终在肠道上皮形成有效的保护层^[46]. 多孔和纳米氧化锌同高剂量原粉氧化锌共同有减少腹泻和肠道炎症的作用^[47]. 不仅如此, 日粮添加氧化锌能够抑制干细胞因

子表达, 从而抑制肠黏膜肥大细胞的成熟和增殖以及组胺的释放, 进一步控制仔猪腹泻的发生^[26].

3.4 改善肠道屏障功能

肠道黏膜结构的完整性决定功能的完整性, 完整性遭到破坏会影响动物的健康状况, 是导致断奶仔猪腹泻的原发性因素. 断奶仔猪的肠黏膜通透性显著增加, 肠道上皮细胞紧密连接蛋白表达下降, 而高锌日粮可以抑制细菌在肠道黏膜上的黏附、提高肠上皮细胞紧密连接蛋白的表达、降低肠上皮细胞渗透性、降低肠系膜淋巴结细菌移位率, 从而保护肠黏膜屏障功能, 提高仔猪抗菌能力, 减少腹泻^[34,35,37,48]. 断奶仔猪日粮中添加羟基蛋氨酸锌, 能提高十二指肠和空肠绒毛长度, 减少仔猪小肠绒毛损伤, 可有效缓解镉导致的肝肿大, 减少肾小管上皮细胞的变性和损伤, 减少淋巴细胞的增生. 氧化锌具有收敛黏附作用, 可改善肠道屏障, 促进细胞再生和刺激上皮细胞生长, 通过增加胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)的表达加强屏障功能, 从而加速断奶时受损的恢复. 药理剂量氧化锌可以在一定程度上减缓断奶引起的肠道上皮细胞的氧化应激, 改善断奶仔猪肠道细胞的氧化还原状态, 抑制肠细胞凋亡, 使肠细胞处于正常的增殖状态, 保证仔猪肠道黏膜的快速修复, 避免断奶引起的肠道功能紊乱. 研究显示, 锌缺乏会导致胃肠道上皮屏障渗漏, 补充锌能够有效改善肠道屏障功能, 对抗各类疾病状态下诱发的肠道通透性增加. 此外, 使用硫酸锌同样可以抑制肠道的炎症反应, 调节肠道免疫^[49]. 不仅如此, 高剂量的氧化锌能够保护小肠绒毛形态, 促进杯状细胞的增殖, 起到与抗生素类似的效果, 其机理可能是通过提高抗氧化能力, 恢复了肠屏障功能以及免疫功能的调节^[50].

3.5 保护细胞

在细胞内, 锌稳态主要靠两个溶质运载蛋白家族

Slc39A(ZIP)和Slc30A(ZnT)及金属硫蛋白进行调控. Zip4主要分布在小肠上皮细胞、胃、结肠、盲肠中, 用于保护细胞免于高锌细胞毒性. 锌对细胞的保护作用可以缓解细胞氧化应激, 维持DNA的稳定性和调控细胞凋亡.

锌缺乏和过剩都会影响细菌的生存与感染, 通过影响锌离子在细菌体内的稳态能够在一定程度上控制感染. 如巨噬细胞决定何时选择锌缺乏的方式或锌中毒的方式杀死细菌. 锌离子的稳态调控有助于预防和治疗细菌感染.

4 总结

断奶仔猪饲料中锌的营养需要按照NRC 2012标准, 其推荐量为100 mg/kg, 该浓度可能会导致阶段性缺锌. 锌是体内诸多酶催化活性所必需的元素, 关系到细胞分裂和增殖, 锌对较高周转速度的小肠组织的生长极为重要. 饲料中添加高剂量氧化锌, 可弥补断奶仔猪短期采食量不足引起的急性锌缺乏, 有利于消化酶合成、肠道黏膜生长和维持正常的吸收功能. 同时高剂量氧化锌具有明显的抗腹泻效果, 其机理可能是促进仔猪生长性能、抑菌、改善免疫功能和肠道屏障结构. 此外, 不同锌源的效果不一, 在目前限锌的大环境下, 应该从不同锌源、作用机理等方面考虑, 以期找出合适的降锌方案.

降锌方案中, 需要考虑饲养管理、原料、环控等因素, 而肠道收敛剂和改进工艺的氧化锌(多孔、包被、纳米、包被纳米)等, 不过是以锌替锌, 尚未跳出氧化锌的思维. 配方师应站在更高的角度, 结合文中探讨的几种可能机制, 通过使用组合方案来达到控制腹泻的效果, 而且这种策略更加可行, 更容易落地实施. 安全、高效、低排的综合方案才能使动物达到最佳的健康状态和生产力.

参考文献

- 1 Beattie J H, Kwun I S. Is zinc deficiency a risk factor for atherosclerosis? *Br J Nutr*, 2004, 91: 177–181
- 2 Cousins R J, Blanchard R K, Moore J B, et al. Regulation of zinc metabolism and genomic outcomes. *J Nutr*, 2003, 133: 1521S–1526S
- 3 Hurley B F. The roles of trace elements in foetal and neonatal development. *Philos Trans R Soc B-Biol Sci*, 1981, 294: 145–152
- 4 Khanum S, Alam A N, Anwar I, et al. Effect of zinc supplementation on the dietary intake and weight gain of Bangladeshi children recovering

- from protein-energy malnutrition. *Eur J Clin Nutr*, 1988, 42: 709–714
- 5 Awasthi S, Group I C Z E F D. Zinc supplementation in acute diarrhea is acceptable, does not interfere with oral rehydration, and reduces the use of other medications: A randomized trial in five countries. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006, 42: 300–305
 - 6 Martin R E, Mahan D C, Hill G M, et al. Effect of dietary organic microminerals on starter pig performance, tissue mineral concentrations, and liver and plasma enzyme activities. *J Anim Sci*, 2011, 89: 1042–1055
 - 7 Edwards H M, Baker D H. Zinc bioavailability in soybean meal. *J Anim Sci*, 2000, 78: 1017
 - 8 Franz K B, Kennedy B M, Fellers D A. Relative bioavailability of zinc from selected cereals and legumes using rat growth. *J Nutr*, 1980, 110: 2272–2283
 - 9 Wedekind K J, Lewis A J, Giesemann M A, et al. Bioavailability of zinc from inorganic and organic sources for pigs fed corn-soybean meal diets. *J Anim Sci*, 1994, 72: 2681–2689
 - 10 Hahn J D, Baker D H. Growth and plasma zinc responses of young pigs fed pharmacologic levels of zinc. *J Anim Sci*, 1993, 71: 3020–3024
 - 11 Revy P S, Jondreville C, Dourmad J Y, et al. Assessment of dietary zinc requirement of weaned piglets fed diets with or without microbial phytase. *J Anim Physiol Anim Nutr*, 2006, 90: 50–59
 - 12 Walk C L, Wilcock P, Magowan E. Evaluation of the effects of pharmacological zinc oxide and phosphorus source on weaned piglet growth performance, plasma minerals and mineral digestibility. *Animal*, 2015, 9: 1145–1152
 - 13 Hill G M, Mahan D C, Carter S D, et al. Effect of pharmacological concentrations of zinc oxide with or without the inclusion of an antibacterial agent on nursery pig performance. *J Anim Sci*, 2001, 79: 934
 - 14 Sales J. Effects of pharmacological concentrations of dietary zinc oxide on growth of post-weaning pigs: A meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*, 2013, 152: 343–349
 - 15 Hewitt R J E, Bradshaw W, Lahaye L. Microencapsulated feed additives allow improved production efficiency in weaner pigs. *Anim Prod Sci*, 2017, 57: 2501
 - 16 Jordan K E, Goncalves M A D, Nitikanchana S, et al. Evaluation of different zinc sources and levels on nursery pig performance. *Kansas Agric Exp Station Res Rep*, 2014, 10: 17–21
 - 17 Anderson D M, Stothers S C. Effects of saline water high in sulfates, chlorides and nitrates on the performance of young weanling pigs. *J Anim Sci*, 1978, 47: 900–907
 - 18 Paterson D W, Wahlstrom R C, Libal G W, et al. Effects of sulfate in water on swine reproduction and young pig performance. *J Anim Sci*, 1979, 49: 664–667
 - 19 Yin J, Li X, Li D, et al. Dietary supplementation with zinc oxide stimulates ghrelin secretion from the stomach of young pigs. *J Nutr Biochem*, 2009, 20: 783–790
 - 20 Szabó J, Hegedus M, Bruckner G, et al. Large doses of zinc oxide increases the activity of hydrolases in rats. *J Nutr Biochem*, 2004, 15: 206–209
 - 21 Li M Z, Huang J T, Tsai Y H, et al. Nanosize of zinc oxide and the effects on zinc digestibility, growth performances, immune response and serum parameters of weanling piglets. *Anim Sci J*, 2016, 87: 1379–1385
 - 22 Hedemann M S, Jensen B B, Poulsen H D. Influence of dietary zinc and copper on digestive enzyme activity and intestinal morphology in weaned pigs. *J Anim Sci*, 2006, 84: 3310–3320
 - 23 Li X, Yin J, Li D, et al. Dietary supplementation with zinc oxide increases IGF-I and IGF-I receptor gene expression in the small intestine of weanling piglets. *J Nutr*, 2006, 136: 1786–1791
 - 24 Yu T, Zhu C, Chen S, et al. Dietary high zinc oxide modulates the microbiome of ileum and colon in weaned piglets. *Front Microbiol*, 2017, 8: 825
 - 25 Smith J W, Tokach M D, Goodband R D, et al. Effects of the interrelationship between zinc oxide and copper sulfate on growth performance of early-weaned pigs. *J Anim Sci*, 1997, 75: 1861
 - 26 Ou D, Li D, Cao Y, et al. Dietary supplementation with zinc oxide decreases expression of the stem cell factor in the small intestine of weanling pigs. *J Nutr Biochem*, 2007, 18: 820–826
 - 27 Starke I C, Pieper R, Neumann K, et al. The impact of high dietary zinc oxide on the development of the intestinal microbiota in weaned piglets. *FEMS Microbiol Ecol*, 2014, 87: 416–427
 - 28 Sawai J, Shoji S, Igarashi H, et al. Hydrogen peroxide as an antibacterial factor in zinc oxide powder slurry. *J Ferment Bioeng*, 1998, 86: 521–522
 - 29 Raghupathi K R, Koodali R T, Manna A C. Size-dependent bacterial growth inhibition and mechanism of antibacterial activity of zinc oxide

- nanoparticles. [Langmuir](#), 2011, 27: 4020–4028
- 30 Stanković A, Dimitrijević S, Uskoković D. Influence of size scale and morphology on antibacterial properties of ZnO powders hydrothermally synthesized using different surface stabilizing agents. [Colloids Surfs B Biointerfaces](#), 2013, 102: 21–28
 - 31 Jensen-Waern M, Melin L, Lindberg R, et al. Dietary zinc oxide in weaned pigs—Effects on performance, tissue concentrations, morphology, neutrophil functions and faecal microflora. [Res Vet Sci](#), 1998, 64: 225–231
 - 32 Katouli M, Melin L, Jensen-Waern M, et al. The effect of zinc oxide supplementation on the stability of the intestinal flora with special reference to composition of coliforms in weaned pigs. [J Appl Microbiol](#), 1999, 87: 564–573
 - 33 Sawai J. Quantitative evaluation of antibacterial activities of metallic oxide powders (ZnO, MgO and CaO) by conductimetric assay. [J Microbiol Methods](#), 2003, 54: 177–182
 - 34 Roselli M, Finamore A, Garaguso I, et al. Zinc oxide protects cultured enterocytes from the damage induced by *Escherichia coli*. [J Nutr](#), 2003, 133: 4077–4082
 - 35 Zhang B, Guo Y. Supplemental zinc reduced intestinal permeability by enhancing occludin and zonula occludens protein-1 (ZO-1) expression in weaning piglets. [Br J Nutr](#), 2009, 102: 687–693
 - 36 Liedtke J, Vahjen W. *In vitro* antibacterial activity of zinc oxide on a broad range of reference strains of intestinal origin. [Vet Microbiol](#), 2012, 160: 251–255
 - 37 Wang C, Zhang L, Su W, et al. Zinc oxide nanoparticles as a substitute for zinc oxide or colistin sulfate: Effects on growth, serum enzymes, zinc deposition, intestinal morphology and epithelial barrier in weaned piglets. [PLoS ONE](#), 2017, 12: e0181136
 - 38 Zhang P, Carlson M P, Schneider N R, et al. Minimal prophylactic concentration of dietary zinc compounds in a mouse model of swine dysentery. [Anim Health Res Rev](#), 2001, 2: 67–74
 - 39 Borghetti P, Saleri R, Mocchegiani E, et al. Infection, immunity and the neuroendocrine response. [Vet Immunol Immunopathol](#), 2009, 130: 141–162
 - 40 Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F, et al. Zinc and its role in immunity and inflammation. [Autoimmun Rev](#), 2015, 14: 277–285
 - 41 Wessels I, Haase H, Engelhardt G, et al. Zinc deficiency induces production of the proinflammatory cytokines IL-1 β and TNF α in promyeloid cells via epigenetic and redox-dependent mechanisms. [J Nutr Biochem](#), 2013, 24: 289–297
 - 42 Foster M, Samman S. Zinc and regulation of inflammatory cytokines: Implications for cardiometabolic disease. [Nutrients](#), 2012, 4: 676–694
 - 43 Xia T, Lai W, Han M, et al. Dietary ZnO nanoparticles alters intestinal microbiota and inflammation response in weaned piglets. [Oncotarget](#), 2017, 8: 64878–64891
 - 44 Schulte J N, Brockmann G A, Kreuzer-Redmer S. Feeding a high dosage of zinc oxide affects suppressor of cytokine gene expression in *Salmonella* Typhimurium infected piglets. [Vet Immunol Immunopathol](#), 2016, 178: 10–13
 - 45 Sargeant H R, McDowall K J, Miller H M, et al. Dietary zinc oxide affects the expression of genes associated with inflammation: Transcriptome analysis in piglets challenged with ETEC K88. [Vet Immunol Immunopathol](#), 2010, 137: 120–129
 - 46 Liu P, Pieper R, Rieger J, et al. Effect of dietary zinc oxide on morphological characteristics, mucin composition and gene expression in the colon of weaned piglets. [PLoS ONE](#), 2014, 9: e91091
 - 47 Long L, Chen J, Zhang Y, et al. Comparison of porous and nano zinc oxide for replacing high-dose dietary regular zinc oxide in weaning piglets. [PLoS ONE](#), 2017, 12: e0182550
 - 48 Wang W, Van Noten N, Degroote J, et al. Effect of zinc oxide sources and dosages on gut microbiota and integrity of weaned piglets. [J Anim Physiol Anim Nutr](#), 2019, 103: 231–241
 - 49 Wang X, Valenzano M C, Mercado J M, et al. Zinc supplementation modifies tight junctions and alters barrier function of CACO-2 human intestinal epithelial layers. [Dig Dis Sci](#), 2013, 58: 77–87
 - 50 Zhu C, Lv H, Chen Z, et al. Dietary zinc oxide modulates antioxidant capacity, small intestine development, and jejunal gene expression in weaned piglets. [Biol Trace Elem Res](#), 2017, 175: 331–338