

奶牛乳腺炎治疗及抗炎分子机制的研究进展

王晋鹏 罗仍卓么 王兴平 杨箭 贾立 马云 魏大为

(1. 宁夏大学农学院, 银川 750021; 2. 宁夏回族自治区反刍动物分子细胞育种重点实验室, 银川 750021)

摘要: 奶牛乳腺炎是乳腺组织受到病原微生物入侵、血液循环障碍和理化因素刺激等发生的一种炎症反应, 是奶牛较常见的疾病之一, 严重影响着奶产业的经济效益。近年来, 为了不断探索和研发奶牛乳腺炎治疗方法, 国内外学者进行研究多种物质在奶牛乳腺炎症中的分子作用机制。本文概述了奶牛乳腺炎的致病原因, 重点综述了生物活性物质、矿物质、维生素和生物制剂分别在奶牛乳腺炎治疗及抗炎分子机制方面的最新研究进展, 以期对奶牛乳腺炎的预防和精准治疗的研究提供参考。

关键词: 奶牛; 乳腺炎; 抗炎; 活性物质; 生物治疗

DOI: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2021-0170

Research Progress in Treatment and Anti-inflammatory Molecular Mechanism of Cow Mastitis

WANG Jin-peng LUORENG Zhuo-ma WANG Xing-ping YANG Jian JIA Li MA Yun WEI Da-wei

(1. School of Agriculture, Ningxia University, Yinchuan 750021; 2. Key Laboratory of Ruminant Molecular Cell Breeding, Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750021)

Abstract: Cow mastitis is an inflammatory reaction of mammary tissue caused by pathogenic microorganisms infection, blood circulation disorders, physicochemical stimulation, etc. It is one of the common diseases of dairy cows, which seriously affects the economic benefits of the dairy industry. In recent years, aiming at continuously exploring and developing treatment methods for cow mastitis, domestic and foreign scholars have studied the roles and molecular mechanisms of various substances on bovine mammary gland inflammation. This paper summarized the pathogenic causes of cow mastitis, and focused on the latest research progress of bioactive substances, mineral elements, vitamins and biological agents in the treatment and anti-inflammatory molecular mechanism of cow mastitis, aiming to provide a reference for the studies of the prevention and precise treatment of mastitis in dairy cow.

Key words: dairy cows; mastitis; anti-inflammatory; active substance; biological treatment

奶牛乳腺炎是乳腺组织受到病原微生物感染和理化因素刺激等发生的炎症反应, 可导致奶牛泌乳量减少、奶品质下降、生长发育减缓、繁殖力降低、产奶年限缩短和死淘率上升, 造成牧场巨大的经济损失, 严重制约奶产业的发展^[1]。据统计, 全世界奶牛乳腺炎的发病率高达 50%, 每年造成的经济损失约 350 亿美元^[2]; 在我国, 奶牛乳腺炎的发病率

高于国外, 且每年造成的经济损失达 30 亿元^[3]。因此, 奶牛乳腺炎是一个亟需解决的难题。为了能够及时有效地预防和治疗奶牛乳腺炎, 研究人员不断优化检测方法和治疗策略(图 1), 并积极探索未来的发展方向。目前, 虽然在奶牛乳腺炎的致病原因和治疗等方面取得了一定的进展, 但对奶牛乳腺炎治疗的分子作用机制还不是十分清楚。其治疗的分

收稿日期: 2021-02-08

基金项目: 国家自然科学基金项目(31960652, 32060749), 宁夏回族自治区重点研发计划(引才专项)项目(2019BEB04002), 宁夏高等学校科学研究项目(NGY2020007), 宁夏大学引进人才科研启动项目(030900001926)

作者简介: 王晋鹏, 男, 硕士研究生, 研究方向: 动物分子遗传育种; E-mail: 2549272598@qq.com

通讯作者: 王兴平, 男, 博士, 教授, 研究方向: 动物基因表达调控与分子育种; E-mail: wxp@nxu.edu.cn

子作用机制对于精准的药物研发至关重要。本文综述了奶牛乳腺炎的致病原因、治疗及抗炎的分子机制等方面的最新研究进展, 以期为相关领域的研发人员提供有效的参考资料和新的视野。

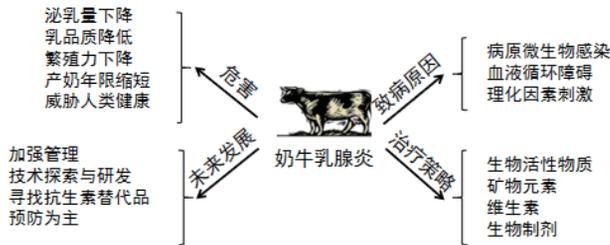


图1 奶牛乳腺炎防治策略

Fig.1 Control strategy of dairy cow mastitis

1 奶牛乳腺炎的致病原因

奶牛乳腺炎是遗传、环境、管理和营养等多种因素共同作用的结果^[1, 4]。有报道显示, 奶牛在饲养管理相同的条件下, 乳腺炎的发生既与个体差异有关, 也与自身健康状况密切相关。在环境因素中, 最常见的致病原因就是病原微生物感染^[1]和血液循环障碍^[5]。

1.1 病原微生物感染

引起奶牛乳腺炎的病原微生物一般分为接触传染性病原菌(又叫牛依赖性病原菌)和环境性病原菌(又叫条件病原菌), 前者主要有无乳链球菌(*S. agalactiae*)、金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)和停乳链球菌(*S. dysgalactiae*)等, 后者主要是革兰阴性菌, 如大肠杆菌(*E. coli*)、沙雷氏菌(*Serratia*)和克雷伯菌(*Klebsiella*)等^[6-7]。

大多数乳腺内感染是由于病原微生物克服乳头的解剖物理屏障所致^[7]。乳头管是防止病原微生物入侵第一道防线, 也是外界病原微生物进入乳房的唯一途径^[8]。当病原微生物入侵乳头括约肌和乳头管时, 引起乳腺内感染, 由中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞组成的第二道防线产生获得性免疫反应^[4]。病原微生物一旦突破防线, 进入乳区, 在乳头池和乳腺池中定植, 然后入侵到泌乳组织引起感染, 从而产生炎症, 导致乳汁体细胞数(somatic cell count, SCC)显著增加, 若感染严重, 会导致泌乳量减少, 甚至停乳^[4, 7]。

1.2 血液循环障碍

乳腺内乳汁的形成依赖于血液循环。在泌乳期, 尤其是高产奶牛对乳房要进行定期护理, 若因操作不当造成乳房血液循环障碍, 会引起乳房局部淤血, 造成组织缺氧、乳腺腺泡上皮细胞排列紊乱和炎性细胞浸润, 使得乳腺组织对外界病原微生物的抵抗力下降, 进而环境性病原微生物入侵而产生炎症反应^[5, 9]。随之受损乳腺的血管扩张, 血乳屏障通透性增加, 血液中产生大量炎症介质, 渗出物很快在乳腺管内凝固, 造成泌乳障碍^[9]。

此外, 当乳房受到理化因素刺激时, 角蛋白和粘膜内皮的乳头窦受损, 使得病原微生物易于入侵、定植和感染^[4]。在形成感染区后, 病原微生物快速增殖并扩散到其他部位^[1], 超出动物机体自身免疫的防御能力, 从而造成机体损伤并引发乳腺炎^[4]。

2 奶牛乳腺炎治疗及抗炎分子机制的研究

目前, 抗生素作为治疗奶牛乳腺炎的首选药物和最佳途径, 取得了很好的疗效。但是, 长期广泛地使用抗生素, 会导致一系列副作用, 如抗生素残留、耐药性增加和奶品质下降等, 给人类健康带来了巨大的安全隐患^[1]。为了缓解这一现状, 研究人员一直在努力寻找合适的方案用于奶牛乳腺炎的预防和治疗。至今为止, 学者们开展了多种物质(生物活性物质、矿物元素、维生素和生物制剂等)对奶牛乳腺炎分子治疗技术的相关基础研究, 并取得了较好的结果。

2.1 生物活性物质对奶牛乳腺炎的抗炎机制

E. coli 和 *S. aureus* 是引起奶牛乳腺炎的主要的病原微生物, 可通过在乳腺组织中的快速繁殖和持续粘附, 继而导致临床型和亚临床型奶牛乳腺炎的发生^[7]。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和脂磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA)分别是 *E. coli* 和 *S. aureus* 细胞壁上的病原体相关模式分子, 也是导致奶牛乳腺炎加剧的重要因素^[10]。值得一提的是, 中草药富含酚类、酸类、生物碱和黄酮类等多种生物活性物质, 是纯天然的“绿色”药物, 具有抗炎、抗菌和抗癌等生物活性。近年来, 学者们以 *E. coli* (或 LPS) 和 *S. aureus* (或 LTA) 诱导的牛乳腺上皮细胞(bovine mammary epithelial cells, bMECs)

炎症模型为研究材料,陆续发现多种生物活性物质能抑制炎症性 bMECs 中的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 等炎症细胞因子的表达;阻断 κ B 抑制剂 α (κ B inhibitor α , I κ B α) 的降解和 p65 磷酸化 (P-p65) 来减弱核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路的活性;或抑制 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 和 c-Jun 并阻断细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase1/2, ERK1/2) 磷酸化水平,使丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated

protein kinase, MAPK) 信号通路的活性减弱;最终减轻 bMECs 的炎症反应和细胞损伤 (表 1)。此外,还发现少数生物活性物质能消除炎症性 bMECs 的自由基,抑制活性氧 (ROS) 的产生,维持细胞内氧化还原平衡,进而保护机体免受炎症损伤 (表 1),为奶牛乳腺炎治疗的药物研发奠定了很好的基础。综上所述,上述生物活性物质具有较强的靶向抗炎作用,有望成为治疗乳腺炎的潜在药物,并解决药物残留和抗药性的问题。

2.2 矿物元素对奶牛乳腺炎的治疗机制

矿物元素可参与酶活性中心调节等多种生物学过程,在动物生理过程和体内代谢中都具有重要作

表 1 生物活性物质对奶牛乳腺炎的抗炎机制

Table 1 Anti-inflammatory mechanism of bioactive substances on cow mastitis

实验模型 Experimental model	生物活性物质 Bioactive substance	来源 Source	作用机制 Mechanism of action	效果 Effect	参考文献 Reference
<i>E. coli</i> (或 LPS) 诱导的 bMECs 炎症模型	咖啡酸	植物源的多酚化合物	抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号通路的活化,显著降低 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 IL-1 β 的表达	减轻 bMECs 的炎症反应	[11-12]
	桔梗皂苷 D	桔梗根	抑制 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达,同时上调肝核受体 α (LXR α) 的表达以及抑制 NF- κ B 信号通路的激活		[13-14]
	二十二碳六烯酸	海鱼油脂	抑制 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的产生以及 NF- κ B 信号通路的活化。		[15]
	甲氧补骨脂素	伞形科植物	抑制 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 IL-8 基因 mRNA 的表达、降低环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的蛋白水平、促进高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group box 1, HMGB1) 从细胞核向细胞质的转移;并显著抑制 NF- κ B 易位和信号转导子及转录激活子 (signal transducers and activators of transcription, STAT1) 的磷酸化		[16]
	鱼腥草素钠	鱼腥草	抑制炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的产生以及 P-p65 和 I κ B α 降解,进而抑制 NF- κ B 信号通路的活化。		[17-18]
<i>S. aureus</i> (或 LTA) 诱导的 bMECs 炎症模型	桑色素	桑科中草药	抑制 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达以及 NF- κ B 和 MAPK 信号通路的活化		[19]
	麝香草酚	百里香和牛至	抑制 NF- κ B 的活化,并以剂量依赖性的方式抑制 <i>S. aureus</i> 在 bMECs 中的内化作用,并下调气管抗菌肽 (tracheal antimicrobial peptide, TAP) 和 β -防御素 5 (β -defensin 5, BNBD5) 基因 mRNA 的表达	发挥 bMECs 的抗炎作用	[20-21]
	连翘酯苷 A	连翘	显著下调 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达,并通过抑制 P38、ERK、JNK 和 P-p65 而干扰 MAPK 和 NF- κ B 信号通路的激活。		[22-23]
氨诱导的 bMECs 的氧化应激模型	黄芪甲苷	黄芪	胱天蛋白酶-3 (caspase-3) 和 p53 磷酸化水平显著降低,通过激活核因子红细胞 2 相关因子 2-抗氧化反应元件信号通路 (nuclear factor erythrocyte two related factors-2-antioxidant response element, Nrf2-ARE) 抑制 ROS 的产生	降低 bMECs 的氧化应激,减轻细胞炎症损伤	[24-25]
	茶多酚	绿茶	降低 ROS 的产生和增强核因子红细胞 2 样 2 (nuclear factor erythroid 2 like 2, NFE2L2) 以及血红素氧化酶-1 (heme oxygenase-1, HMOX1) 途径		[26]

用。因此，国内外学者在尝试用矿物元素治疗奶牛乳腺炎方面展开了积极的研究，并取得一定进展。

研究表明，作为饲源性微量元素——硒（selenium, Se）在机体内可发挥抗炎、抗氧化和免疫调节等生理功能^[27-28]。Wang等^[28]研究发现，Se能抑制Toll样受体2（toll like receptors 2, TLR2）、NF- κ B和MAPK信号通路的激活，从而显著下调炎症性细胞因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的表达，进而缓解*S. aureus*诱导的炎症过程。此外，在小鼠乳腺炎中，发现Se缺乏会导致*S. aureus*性乳腺炎中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和TLR2的表达量以及I κ B、NF- κ B、JNK和p38的磷酸化水平均显著增加^[27, 29]，这一结果进一步证明Se对*S. aureus*性乳腺炎具有辅助抗炎治疗的作用。

此外，金属纳米粒子主要包括银纳米粒子（AgNPs）、铜纳米粒子（CuNPs）和合成的银-铜纳米粒子（AgCuNPs），是近期炎症和癌症治疗领域研究的热点^[30]。研究表明，AgNPs具有潜在修复组织、抗菌、抗糖尿病和抗氧化的医疗保健效益，并有利于炎症和癌症的治疗^[30]。Kalińska等^[31]发现市售的AgNPs、CuNPs和AgCuNPs对人和bMECs无毒性作用，但能降低病原微生物的生存能力，然而分子机制尚不清楚。这些数据表明，金属纳米颗粒可以用于未来乳腺炎的预防和治疗，有望成为治疗奶牛乳腺炎的潜在药物。

2.3 维生素对奶牛乳腺炎的抗炎机制

维生素是以辅酶的形式参与体内代谢，对生物体的新陈代谢、生长发育和健康有极其重要的作用^[32]，其中维生素A、维生素B₃、维生素B₉、维生素D和维生素E等对奶牛乳腺具有一定的保护作用。研究表明，维生素A能够维持上皮细胞的完整性和细胞器膜结构正常的通透性，可形成物理屏障抵御病原微生物的入侵，提高机体免疫力，降低隐性乳腺炎的发病率^[33]。烟酸（维生素B₃）通常用于改善奶牛能量负平衡、治疗脂质紊乱和心血管疾病，近年来也应用于奶牛乳腺炎的治疗^[32, 34]。Wei等^[32]研究表明，烟酸对*S. aureus*的生长和bMECs活力无影响，但对*S. aureus*的内化抑制率为13%–42%，并能下调抗菌肽TAP和BNBD5的mRNA表

达、抑制NF- κ B的p65亚基从细胞质向细胞核的转移，使NF- κ B信号通路得到了抑制，从而减轻炎症损伤。此外，Guo等^[34]研究发现，烟酸能激活G蛋白偶联受体109A（GPR109A）和磷酸化AMP依赖蛋白激酶（adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK），促进核因子红细胞2相关因子2（nuclear factor erythrocyte two related factors-2, NRF-2）核导入和自噬，并降低细胞内IL-6、IL-1 β 和TNF- α 的表达，从而减轻LPS诱导的bMECs炎症反应。

随着奶牛良种化程度、产奶量和饲养管理水平不断升高，学者们发现补饲叶酸对预防和治疗奶牛隐性乳腺炎也有积极的作用^[35]。刘雪琴等^[36]发现，给患隐性乳腺炎的奶牛补饲包被叶酸后，乳汁SCC显著下降，且在补饲组检测到105个显著上调和172个显著下调的基因，主要富集在细胞因子生成调控、炎症反应和免疫反应等免疫学调控相关的GO条目以及富集在肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）信号通路、NF- κ B信号通路和细胞因子与细胞因子受体的相互作用等炎症和免疫学重要信号通路上，说明叶酸可能通过上述通路而调节机体免疫力，进而对隐性乳腺炎有积极的预防作用。

研究表明，奶牛在干奶期给予维生素E-硒可增强乳区的免疫反应，降低产犊时的乳腺感染，当乳腺内部受到病原微生物入侵时，巨噬细胞活化，分泌出大量的多形核白细胞（polymorphonuclear, PMN），PMN进入乳腺，改变乳腺的内环境，发挥杀灭和吞噬细菌的功能^[37]。因此，补充或注射维生素E-硒可增强乳腺免疫系统。此外，维生素D可抑制*S. aureus*感染的bMECs中IL-10、IL-1 β 和TNF- α 的表达，从而减轻炎症损伤，是乳腺炎良好的调节剂^[38]。

综上所述，目前维生素在奶牛乳腺炎的作用，更多是提高机体免疫力，缓解奶牛乳腺炎，并不能从根本上解决问题，而且缺乏大规模对照试验，使其不能推广使用。因此，未来亟需更深入的研究补充维生素的种类、最佳剂量和投喂时间，及其对产奶性能的影响等补饲细节，方可在改善奶牛乳腺炎中推广应用。

2.4 生物制剂对奶牛乳腺炎治疗的机制

生物制剂主要是由动物细胞、微生物及其代谢物和动物血液等产品加工而成,不仅能预防和治疗相关疾病,而且具有针对性强、治疗效果明显、多靶点杀菌、无毒和无残留等优点^[39]。迄今为止,学者们进行了抗菌肽^[40]、溶菌酶^[41]和乳酸菌^[42]等生物制剂在奶牛乳腺炎中的治疗及其机制方面的研究,并取得相应成果。

抗菌肽在动物体内可直接抑制或杀灭病毒、真菌、细菌和肿瘤细胞^[40],是最近在抗炎机制上研究较多的生物制剂。研究表明,bMECs表达的多种抗菌肽,可通过直接作用于微生物感染,并作为炎症反应的一个组成部分积极促进天然免疫的形成^[43]。李连彬^[40]通过对菌丝霉素源抗菌肽(NZ2114和MP1102)在bMECs中杀菌效果的研究,发现对*S. aureus* E48的杀菌效果较好,原因是能抑制炎症细胞因子IL-6和TNF- α 的迅速升高,缓解由*S. aureus*引起的乳腺炎症反应。此外, β -防御素是一类具有固有免疫的抗菌肽(主要包括DEFB1、BNBD4、BNBD5和BNBD10等成员)^[44]。当奶牛乳腺受到病原微生物感染时, β -防御素的表达水平显著上调^[45],可启动固有免疫,从而发挥杀灭细菌、抗炎和保护机体的功效。

溶菌酶是一种消炎、抗菌和抗病毒的碱性酶,既能水解致病菌中的粘多糖,也能与带负电荷的病毒蛋白直接结合,使病毒失活^[41]。于是,孙怀昌等^[46]构建了人溶菌酶基因的重组质粒,并将其注射到患有奶牛乳腺炎的病牛中,结果显示,人溶菌酶基因的重组质粒对奶牛乳腺炎具有良好的治疗效果,且呈现出剂量和次数依赖性。究其原因有3点:(1)溶菌酶对细菌具有一定的溶解能力;(2)溶菌酶能够增强PMN和巨噬细胞的消化、吞噬能力以及抗菌素等其他药物消炎和修复组织的能力等;(3)该溶菌酶质粒是在pUC质粒基础上构建的,该质粒中的CpG序列可激活以IL-6、IL-12和干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ)等产生为特征的非特异性免疫应答,提高机体抵抗力^[46]。此外,Donovan等^[47]从*S. aureus*基因组中分离并纯化出*S. aureus*(NCTC 8325)噬菌体phi11溶菌酶,可降解宿主细胞壁的

肽聚糖,溶解细菌,使感染噬菌体逃逸,而且该纯化的溶菌酶可以溶解从乳腺炎感染中分离的6种代表性菌株(包括*S. aureus*),使其成为了候选蛋白抗菌剂。

乳酸菌通过与病原微生物竞争组织定植、调节毒力表达或刺激先天免疫系统,有助于维持自然微生物群的平衡,是治疗炎症的一种良好选择^[42]。Assis等^[48]研究表明,*L. lactis* V7可抑制*E. coli*和*S. aureus*在bMECs的粘附能力和内化作用,也可使bMECs中趋化因子8(C-X-C motif chemokine ligand 8, CXCL8)的表达量轻微增加,从而增加bMECs炎症反应。上述结果表明,*L. lactis* V7有望成为一种潜在的预防奶牛乳腺炎的益生菌。

综上所述,生物制剂在奶牛乳腺炎的治疗中变得越来越重要,已成为国内外科研工作者研究的热点。当前,国外科研工作者已取得斐然可观成绩,相反,国内则是刚刚起步,故加强生物制剂在奶牛乳腺炎甚至是其他炎症方面的开发与利用是至关重要的,可为奶牛“健康养殖”的发展方向提供动力。

3 展望

奶牛乳腺炎病因复杂,提倡预防为主和治疗为辅的防治原则。科学家们已挖掘出一些能抑制奶牛乳腺炎的生物活性物质、矿物元素、维生素和生物制剂,并初步探索它们的分子作用机制。但是,上述大多数研究仅停留在细胞水平上,而对奶牛个体水平的验证实验尚未开展。此外,受活性物质获取难、成本高和奶牛乳腺炎致病机制复杂等因素的影响,目前基于生物活性物质类药物的精准治疗技术研发相对滞后,未真正在现代化牧场中应用。近年来,许多学者积极开展奶牛乳腺炎的分子调控机制研究,试图挖掘调节炎症的重要分子或信号通路,并在此基础上研发成本低、残留少和效价高的乳腺炎治疗新产品,以期提高乳腺炎的治愈率,从而提高牧场的经济效益。

参考文献

- [1] Ashraf A, Imran M. Causes, types, etiological agents, prevalence, diagnosis, treatment, prevention, effects on human health and future aspects of bovine mastitis[J]. *Anim Health Res Rev*, 2020, 21(1):

- 36-49.
- [2] Tucker IG, Jain R, Alawi F, et al. Translational studies on a ready-to-use intramuscular injection of penethamate for bovine mastitis [J] . Drug Deliv Transl Res, 2018, 8 (2) : 317-328.
- [3] 高瑞娟, 王纯洁, 敖日格乐, 等. 蒙药成份复方对乳腺炎模型小鼠免疫功能的影响 [J] . 中国农业大学学报, 2018, 23 (1) : 106-112.
- Gao RJ, Wang CJ, Aorigele, et al. Immunoregulation effect of Mongolian medicine composition compounds on mastitis model mice [J] . J China Agric Univ, 2018, 23 (1) : 106-112.
- [4] Oviedo-Boyso J, Valdez-Alarcón JJ, Cajero-Juárez M, et al. Innate immune response of bovine mammary gland to pathogenic bacteria responsible for mastitis [J] . J Infect, 2007, 54 (4) : 399-409.
- [5] Le Roux Y, Laurent F, Moussaoui F. Polymorphonuclear proteolytic activity and milk composition change [J] . Vet Res, 2003, 34 (5) : 629-645.
- [6] Klaas IC, Zadoks RN. An update on environmental mastitis : Challenging perceptions [J] . Transbound Emerg Dis, 2018, 65 (Suppl 1) : 166-185.
- [7] Wellnitz O, Bruckmaier RM. The innate immune response of the bovine mammary gland to bacterial infection [J] . Vet J, 2012, 192 (2) : 148-152.
- [8] Khan MZ, Khan A, Xiao J, et al. Role of the JAK-STAT pathway in bovine mastitis and milk production [J] . Animals (Basel) , 2020, 10 (11) : 2107.
- [9] 姚学萍, 杨德英, 杨洪森, 等. 乳头管灌注金黄色葡萄球菌对家兔血清中酶活性的影响 [J] . 中国畜牧兽医, 2010, 37 (2) : 59-62.
- Yao XP, Yang DY, Yang HS, et al. The effects on the activities of enzymes in serum by infusing *Staphylococcus aureus* via teat duct in rabbits [J] . China Animal Husb Vet Med, 2010, 37 (2) : 59-62.
- [10] Wellnitz O, Arnold ET, Bruckmaier RM. Lipopolysaccharide and lipoteichoic acid induce different immune responses in the bovine mammary gland [J] . J Dairy Sci, 2011, 94 (11) : 5405-5412.
- [11] Sarwar T, Ishqi HM, Rehman SU, et al. Caffeic acid binds to the minor groove of calf *Thymus* DNA : a multi-spectroscopic, thermodynamics and molecular modelling study [J] . Int J Biol Macromol, 2017, 98 : 319-328.
- [12] Liu M, Song S, Li H, et al. The protective effect of caffeic acid against inflammation injury of primary bovine mammary epithelial cells induced by lipopolysaccharide [J] . J Dairy Sci, 2014, 97 (5) : 2856-2865.
- [13] Ye YY, Pei LX, Ding J, et al. Effects of Platycodin D on S100A8/A9-induced inflammatory response in murine mammary carcinoma 4T1 cells [J] . Int Immunopharmacol, 2019, 67 : 239-247.
- [14] Wang Y, Zhang X, Wei Z, et al. Platycodin D suppressed LPS-induced inflammatory response by activating LXR α in LPS-stimulated primary bovine mammary epithelial cells [J] . Eur J Pharmacol, 2017, 814 : 138-143.
- [15] He XX, Liu WJ, Shi MY, et al. Docosahexaenoic acid attenuates LPS-stimulated inflammatory response by regulating the PPAR γ /NF- κ B pathways in primary bovine mammary epithelial cells [J] . Res Vet Sci, 2017, 112 : 7-12.
- [16] Li J, Yin P, Gong P, et al. 8-Methoxypsoralen protects bovine mammary epithelial cells against lipopolysaccharide-induced inflammatory injury via suppressing JAK/STAT and NF- κ B pathway [J] . Microbiol Immunol, 2019, 63 (10) : 427-437.
- [17] Zheng C, Lin JF, Lin ZH, et al. Sodium houttuynfonate alleviates post-infarct remodeling in rats via AMP-activated protein kinase pathway [J] . Front Pharmacol, 2018, 9 : 1092.
- [18] Wang W, Hu X, Shen P, et al. Sodium houttuynfonate inhibits LPS-induced inflammatory response via suppressing TLR4/NF- κ B signaling pathway in bovine mammary epithelial cells [J] . Microb Pathog, 2017, 107 : 12-16.
- [19] Wang JJ, Guo CM, Wei ZK, et al. Morin suppresses inflammatory cytokine expression by downregulation of nuclear factor- κ B and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways in lipopolysaccharide-stimulated primary bovine mammary epithelial cells [J] . J Dairy Sci, 2016, 99 (4) : 3016-3022.
- [20] Wei ZK, Zhou ES, Guo CM, et al. Thymol inhibits *Staphylococcus aureus* internalization into bovine mammary epithelial cells by inhibiting NF- κ B activation [J] . Microb Pathog, 2014, 71/72 : 15-19.
- [21] Liang D, Li F, Fu Y, et al. Thymol inhibits LPS-stimulated inflammatory response via down-regulation of NF- κ B and MAPK signaling pathways in mouse mammary epithelial cells [J] . Inflammation, 2014, 37 (1) : 214-222.
- [22] Lu ZB, Liu SH, Ou JY, et al. Forsythoside A inhibits adhesion and migration of monocytes to type II alveolar epithelial cells in lipopolysaccharide-induced acute lung injury through upregulating

- miR-124 [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 407 : 115252.
- [23] Zhang JL, Zhang Y, Huang HL, et al. Forsythoside A inhibited *S. aureus* stimulated inflammatory response in primary bovine mammary epithelial cells [J]. *Microb Pathog*, 2018, 116 : 158-163.
- [24] Wang FG, Chen SX, Jiang YW, et al. Effects of ammonia on apoptosis and oxidative stress in bovine mammary epithelial cells [J]. *Mutagenesis*, 2018, 33 (4) : 291-299.
- [25] Wang FG, Zhao Y, Chen SX, et al. Astragaloside IV alleviates ammonia-induced apoptosis and oxidative stress in bovine mammary epithelial cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (3) : 600.
- [26] Ma YF, Zhao L, Coleman DN, et al. Tea polyphenols protect bovine mammary epithelial cells from hydrogen peroxide-induced oxidative damage *in vitro* by activating NFE2L2/HMOX1 pathways [J]. *J Dairy Sci*, 2019, 102 (2) : 1658-1670.
- [27] Gao XJ, Zhang ZC, Li Y, et al. Selenium deficiency facilitates inflammation following *S. aureus* infection by regulating TLR2-related pathways in the mouse mammary gland [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2016, 172 (2) : 449-457.
- [28] Wang H, Bi CL, Wang YJ, et al. Selenium ameliorates *Staphylococcus aureus*-induced inflammation in bovine mammary epithelial cells by inhibiting activation of TLR2, NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *BMC Vet Res*, 2018, 14 (1) : 1-8.
- [29] Zhang ZB, Guo YF, Li CY, et al. Selenium influences mmu-miR-155 to inhibit inflammation in *Staphylococcus aureus*-induced mastitis in mice [J]. *Food Funct*, 2019, 10 (10) : 6543-6555.
- [30] Mathur P, Jha S, Ramteke S, et al. Pharmaceutical aspects of silver nanoparticles [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46 (sup1) : 115-126.
- [31] Kalińska A, Jaworski S, Wierzbicki M, et al. Silver and copper nanoparticles-an alternative in future mastitis treatment and prevention? [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (7) : E1672.
- [32] Wei ZK, Fu YH, Zhou ES, et al. Effects of niacin on *Staphylococcus aureus* internalization into bovine mammary epithelial cells by modulating NF- κ B activation [J]. *Microb Pathog*, 2014, 71/72 : 62-67.
- [33] 董淑慧, 王加启, 李发弟, 等. 奶牛血清中维生素 A 和维生素 E 含量的测定及其与牛乳中体细胞数的相关性 [J]. *甘肃农业大学学报*, 2013, 48 (1) : 19-25.
- Dong SH, Wang JQ, Li FD, et al. Simultaneous determination method of vitamin A and vitamin E in dairy cow serum by HPLC and relationship with SCC in milk [J]. *J Gansu Agric Univ*, 2013, 48 (1) : 19-25.
- [34] Guo WJ, Liu JX, Li W, et al. Niacin alleviates dairy cow mastitis by regulating the GPR109A/AMPK/NRF2 signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (9) : 3321.
- [35] Du HS, Wang C, Wu ZZ, et al. Effects of rumen-protected folic acid and rumen-protected sodium selenite supplementation on lactation performance, nutrient digestion, ruminal fermentation and blood metabolites in dairy cows [J]. *J Sci Food Agric*, 2019, 99 (13) : 5826-5833.
- [36] 刘雪琴, 王迪, 米思远, 等. 叶酸补饲对隐性乳房炎奶牛免疫力及产奶性状相关基因表达的影响 [J]. *畜牧兽医学报*, 2020, 51 (11) : 2731-2742.
- Liu XQ, Wang D, Mi SY, et al. The effect of folic acid supplementation on the expression of genes related to immunity and milking traits in subclinical mastitis cows [J]. *Chin J Animal Vet Sci*, 2020, 51 (11) : 2731-2742.
- [37] Bouwstra RJ, Nielen M, Stegeman JA, et al. Vitamin E supplementation during the dry period in dairy cattle. Part I : Adverse effect on incidence of mastitis postpartum in a double-blind randomized field trial [J]. *J Dairy Sci*, 2010, 93 (12) : 5684-5695.
- [38] Alva-Murillo N, Téllez-Pérez AD, Medina-Estrada I, et al. Modulation of the inflammatory response of bovine mammary epithelial cells by cholecalciferol (vitamin D) during *Staphylococcus aureus* internalization [J]. *Microb Pathog*, 2014, 77 : 24-30.
- [39] 刘豪. 生物制剂在奶牛乳腺炎防治上的应用 [J]. *中国畜牧兽医文摘*, 2017, 33 (9) : 228.
- Liu H. Application of biological agents in prevention and treatment of dairy cow mastitis [J]. *Chinese Abstracts of Animal Husbandry and Veterinary Medicine*, 2017, 33 (9) : 228.
- [40] 李连彬. 菌丝霉素源抗菌肽对金黄色葡萄球菌乳腺炎的防治及其耐药产生机制的研究 [D]. 杨凌 : 西北农林科技大学, 2018.
- Li LB. Effect of plectasin-derived antimicrobial peptides on *S. aureus* mastitis and the study on mechanism of antimicrobial peptides resistance development [D]. Yangling : Northwest A & F University, 2018.

- [41] Ragland SA, Criss AK. From bacterial killing to immune modulation : Recent insights into the functions of lysozyme [J] . PLoS Pathog, 2017, 13 (9) : e1006512.
- [42] Bouchard DS, Seridan B, Saraoui T, et al. Lactic acid bacteria isolated from bovine mammary microbiota : potential allies against bovine mastitis [J] . PLoS One, 2015, 10 (12) : e0144831.
- [43] Cormican P, Meade KG, Cahalane S, et al. Evolution, expression and effectiveness in a cluster of novel bovine β -defensins [J] . Immunogenetics, 2008, 60 (3/4) : 147-156.
- [44] Báez-Magaña M, Ochoa-Zarzosa A, Alva-Murillo N, et al. Lipid-rich extract from Mexican avocado seed (*Persea americana* var. *drymifolia*) reduces *Staphylococcus aureus* internalization and regulates innate immune response in bovine mammary epithelial cells [J] . J Immunol Res, 2019, 2019 : 7083491.
- [45] Kościuczuk EM, Lisowski P, Jarczak J, et al. Expression patterns of β -defensin and cathelicidin genes in parenchyma of bovine mammary gland infected with coagulase-positive or coagulase-negative *Staphylococci* [J] . BMC Vet Res, 2014, 10 (1) : 246.
- [46] 孙怀昌, 于锋, 苏建华, 等. 人溶菌酶基因治疗奶牛乳腺炎的初步研究 [J] . 畜牧兽医学报, 2004, 35 (2) : 227-232.
- Sun HC, Yu F, Su JH, et al. Preliminary studies on gene therapy for dairy cow mastitis using human lysozyme gene [J] . Chin J Animal Vet Sci, 2004, 35 (2) : 227-232.
- [47] Donovan DM, Lardeo M, Foster-Frey J. Lysis of *staphylococcal* mastitis pathogens by bacteriophage phi11 endolysin [J] . FEMS Microbiol Lett, 2006, 265 (1) : 133-139.
- [48] Assis BS, Germon P, Silva AM, et al. *Lactococcus lactis* V7 inhibits the cell invasion of bovine mammary epithelial cells by *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* [J] . Benef Microbes, 2015, 6 (6) : 879-886.

(责任编辑 张婷婷)