

基于 16S rRNA 测序和代谢组学探究子宫菌群移植对患有子宫内膜炎母牛子宫环境的影响

姜程越^{1,2}, 李志强³, 赵文龙^{1,2}, 马 馨^{1,2}, 魏大为⁴, 房 义^{1,2}, 吕文发^{1,2*}

(1. 吉林农业大学动物科学技术学院, 吉林长春 130118; 2. 吉林农业大学动物生产及产品质量安全教育部重点实验室, 吉林长春 130118; 3. 崖州湾国家实验室, 海南三亚 572024; 4. 宁夏大学动物科技学院, 宁夏银川 750021)

摘 要: 子宫内膜炎是一种常见的母牛繁殖疾病, 为探究子宫菌群移植对患有子宫内膜炎母牛子宫环境的影响, 本研究选择 8 头健康母牛, 在产后 30 d 收集子宫灌洗液, 将其灌注到 8 头患有子宫内膜炎的母牛子宫中进行治疗。与未接受菌群移植的 8 头患病牛相比, 子宫菌群移植治疗提高了母牛的妊娠率。将健康 (8 头)、患病 (8 头) 与移植组 (8 头) 牛子宫液开展 16S rRNA 测序与代谢组学检测, 结果显示: Proteobacteria 是健康母牛子宫中的主要菌门, *Enterococcus_H*、*Phocaeicola_A*、*Faecousia* 和 *Klebsiella* 是具有潜在治疗作用的关键菌。同时, 筛选出 Lauramine oxide (月桂基二甲基氧化胺)、Tryptophenolide (雷酚内酯)、Gentisic acid (龙胆酸) 和 Phloroglucinaldehyde (间苯三酚甲醛) 等具有潜在治疗作用的关键代谢物; 通过 Spearman 相关性分析发现 *Thauera_A*、*Metamycoplasma*、*Salinarimonas*、*Clostridium_T*、*Enterococcus_H*、*Turicibacter*、*Faecousia*、*Staphylococcus* 与关键代谢物呈正相关, *Fusobacterium_C*、*Porphyromonas_A*、*Bacteroides_H* 与关键代谢物呈负相关。由以上可知, 子宫菌群移植治疗母牛子宫内膜炎具有一定效果, 并改变了子宫菌群结构与代谢环境。

关键词: 子宫菌群移植; 子宫内膜炎; 牛; 16S rRNA; 代谢组学

中图分类号: S823.3

文献标识码: A

DOI 编号: 10.19556/j.0258-7033.20250729-01

子宫内膜炎是一种常见的繁殖疾病, 严重影响母牛繁殖性能, 降低妊娠率, 给牛场造成较大的经济损失^[1-2]。据报道, 子宫内膜炎会导致每头母牛产生 513 美元的经济损失^[3], 该病容易在产后发生^[4]。大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、化脓杆菌等会引起母牛子宫感染^[5]。母牛子宫内膜炎的传统处理方法是抗生素治疗, 但抗生素副作用较大, 易产生耐药性^[6]。寻找替代抗生素的治疗方法是目前的研究热点, 微量元素硒^[7]、中药提取物^[8]和益生菌^[9]等方面研究已经取得一定治疗效果。

微生物群落作为一个异质生态系统 (Heterogeneous

Ecosystem), 可通过分泌一些关键物质以维持机体的平衡与健康^[10]。在母牛子宫中, 微生物的相互作用维持了生殖健康^[11], 同时抵御了外来病原微生物的入侵^[12]。因此, 子宫菌群环境稳态被破坏将增大患病风险。菌群移植是将健康动物体内的菌群移植到患病动物体内以实现治疗作用^[13], 具有效果好、副作用小等优点。目前, 这种方法主要应用于肠道菌群移植。粪菌移植 (Fecal Microbiota Transplantation, FMT) 可以治疗消化道炎症、代谢紊乱, 甚至是肿瘤^[14], 作用机理是通过调节机体的免疫系统治疗疾病^[15]。在子宫内膜炎领域, 阴道菌群移植^[16]与 FMT 治疗^[17]已被证明具有治疗作用。

然而, 目前对于子宫菌群移植 (Uterine Microbiota Transplantation, UMT) 的研究相对较少, 缺乏在母牛子宫内膜炎治疗上的应用案例。因此, 本研究将健康母牛子宫菌群移植到患有子宫内膜炎的母牛子宫中, 利用 16S rRNA 和代谢组学技术, 挖掘 UMT 治疗后母牛子宫菌群与代谢产物的变化, 为牛子宫内膜炎治疗提供新途径。

收稿日期: 2025-07-29; 修回日期: 2025-09-11

资助项目: 国家重点研发计划 (2024YFD1301003); 宁夏回族自治区重点研发计划 (2024BBF01007)

作者简介: 姜程越 (2000-), 男, 吉林长春人, 硕士研究生, 主要研究方向为动物遗传育种与繁殖, E-mail: jcy200093@outlook.com

* 通信作者: 吕文发 (1973-), 男, 吉林长春人, 博士, 教授, 主要研究方向为动物遗传育种与繁殖, E-mail: Wenfa2004@163.com

1 材料与方法

1.1 实验动物 本研究在吉林省东丰县某牛场挑选一批产后 30 d 饲养条件一致、年龄相同的成年海福特母牛作为试验动物。其中 8 头健康母牛作为对照组 (Control 组, C 组), 8 头患有子宫内膜炎的母牛作为模型组 (Model 组, M 组)。先用 PBS 缓冲溶液冲洗 C 组与 M 组母牛的子宫, 收集灌洗液。再将一部分 C 组的灌洗液 (50 mL) 注入到 M 组的患病母牛子宫内, 治疗 1 周后, 收集接受治疗的 8 头母牛的子宫灌洗液, 作为菌群移植组 (Transplantation 组, T 组)。另选取 8 头患有子宫内膜炎的母牛与 T 组母牛做对比, 验证治疗效果。所有母牛经兽医直肠检查判断子宫状态, 并于处理 2 个月后进行人工授精, 再于 2 个月后统计妊娠率。此外, 试验所用样品均经过液氮速冻后保存于 -80°C 冰箱中以便后续测序使用。

1.2 DNA 提取与 16S rRNA 测序 使用 OMEGA Soil DNA Kit D5635-02 (Omega Bio-Tek, Norcross, GA, USA) 试剂盒对样品中的微生物进行核酸提取。对于提取的 DNA, 采用 0.8% 琼脂糖凝胶电泳进行分子大小判断, 并利用 Nanodrop 对 DNA 进行定量。使用引物 338F (5'-ACTCCTACGGGAGGCAGCA-3'), 806R (5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3') 对细菌 16S rRNA V3-V4 区进行扩增。并对扩增结果进行 2% 琼脂糖凝胶电泳, 切取目的片段然后用 Axygen 凝胶回收试剂盒回收目的片段。随后利用 Illumina 公司的 TruSeq Nano DNA LT Library Prep Kit 进行建库, 取 1 μL 文库在 Agilent Bioanalyzer 机器上用 Agilent High Sensitivity DNA Kit 对文库做 2100 质检, 合格的文库在 Illumina NovaSeq 仪器上进行测序。

1.3 代谢组学检测 取 100 μL 样品与 400 μL 提取液 (MeOH:ACN, 1:1 (v/v)), 漩涡震荡混匀 30 s, 然后在 4°C 水浴下超声波处理 10 min。 -40°C 孵育使蛋白质沉淀。 4°C 条件下, 以 12 000 r/min (RCF=13800 $\times g$, R=8.6 cm) 离心 15 min, 收集上清于进样瓶中检测, 同时另取等量上清混合成 QC 样品检测。本研究使用 Vanquish (Thermo Fisher Scientific) 超高效液相色谱仪, 并通过 Waters ACQUITY UPLC BEH Amide (2.1 mm $\times$ 50 mm, 1.7 μm) 液相色谱柱对目标化合物进行色谱分离。使用 Orbitrap Exploris 120 质谱仪在软件 (Xcalibur,

版本 4.4, Thermo) 控制下进行二级质谱数据采集。

1.4 统计分析 对于 16S rRNA 测序结果, 使用 QIIME2 2022.11 软件, 对微生物组生物学信息进行分析。原始序列数据使用 demux 解码处理, cutadapt 进行引物切除, 然后使用 DADA2 对序列进行质量过滤、去噪、拼接和嵌合体去除等数据处理。对上述获得的序列按 100% 的序列相似度进行归并, 得到 ASVs 数据。采用 Greengenes 数据库, 将 ASV 特征序列与数据库中的参考序列相比对, 获取每个 ASV 所对应的分类学信息。对于代谢组学结果, 使用 ProteoWizard 将原始数据转换为 mzXML 格式, 在 R studio 上进行代谢物鉴定分析。16S rRNA 测序结果中的 Alpha 多样性、Beta 多样性、物种组成成分分析、LefSe 分析以及韦恩图使用软件 QIIME2 (2022.11) 和 R studio (v3.2.0) 完成制作。代谢组学中的火山图、KEGG 富集分析、热图以及相关分析均使用 R studio 完成制作。

2 结果

2.1 UMT 对母牛子宫内膜炎的治疗效果 兽医直肠检查发现, 与 M 组母牛相比, T 组母牛子宫体积、弹性恢复正常, 肿胀程度较轻。通过观察子宫灌洗液, 发现 T 组母牛子宫内充血得到缓解 (图 1A)。人工授精配种 2 个月后 T 组的 8 头牛中有 5 头妊娠, 另 8 头患病母牛只有 1 头成功受孕。UMT 缓解炎症, 提高了患病母牛的妊娠率 (图 1B)。

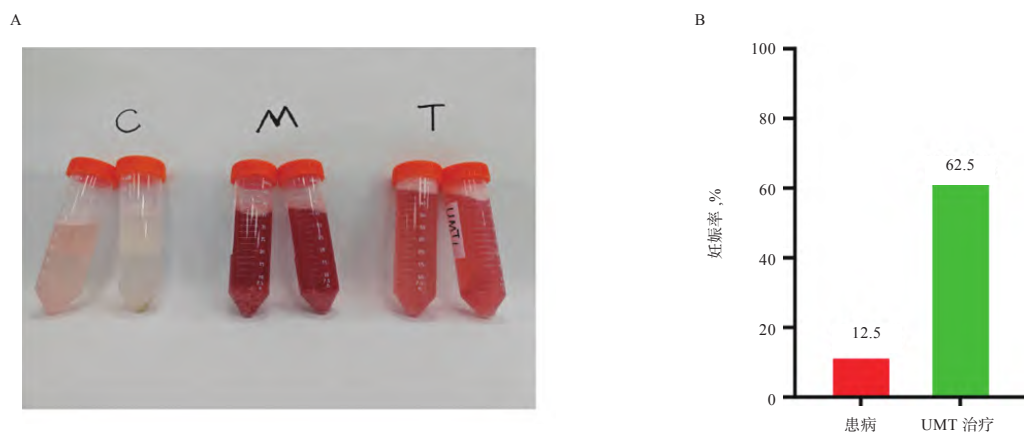
2.2 UMT 对患有子宫内膜炎母牛的子宫菌群结构的影响 为探究 UMT 治疗母牛子宫内膜炎背后的机制, 本研究利用 16S rRNA 测序对 3 组样品进行检测。剔除两个不合理的离群样本后, 对 6 头牛的数据进行分析。结果发现, 在 18 个样本中, 总共获得了 1 257 621 个 reads, 每个样本平均 69 868 个。C 组检测出 395 个 ASV, M 组检测出 1 575 个 ASV, T 组检测出 3 796 个 ASV。其中, C 组与 M 组共有的 ASV 为 10 个, M 组与 T 组共有的 ASV 为 11 个, C 组与 T 组共有的 ASV 为 72 个, 3 组共有的 ASV 为 8 个 (图 2A)。NMDS 分析展现了 Beta 多样性, 结果发现组内样本聚集组间相距远, 说明不同组之间的菌群结构具有显著性差异 (图 2B)。Alpha 多样性分析表明, T 组的 Chao1 richness estimator、Observed species 和 Faith's PD 指数均显著高于 C 组与 M 组, 同时 T 组的 Shannon 指数显著高于

C 组(图 2C-H), T 组菌群具有更高的多样性和丰富度。以上结果显示, UMT 治疗能够显著改善患有子宫内膜炎母牛的子宫菌群结构。

2.3 UMT 对患有子宫内膜炎母牛子宫菌群的影响 为进一步探究 UMT 对子宫菌群结构的影响, 本研究对不同组的物种丰度进行分析。结果表明, 在门水平, Proteobacteria (35.17%)、Fusobacteriota (18.23%)、Firmicutes_A (14.94%)、Bacteroidota (14.85%) 和 Firmicutes_D (11.26%) 是 3 组中的主要菌门。其中 Proteobacteria 在 C 组 (42.70%) 和在 T 组 (60.68%) 的丰度高于在 M 组 (2.14%)。而 Fusobacteriota 在 M 组 (33.65%) 中的丰度高于 C 组 (17.02%) 和 T 组 (4.01%) (图 3A)。在属水平, 3 组中主要菌属有 *Klebsiella* (21.06%)、*Fusobacterium_C* (17.04%)、*Metamycoplasma* (8.76%)、*Thauera_A* (8.12%) 和

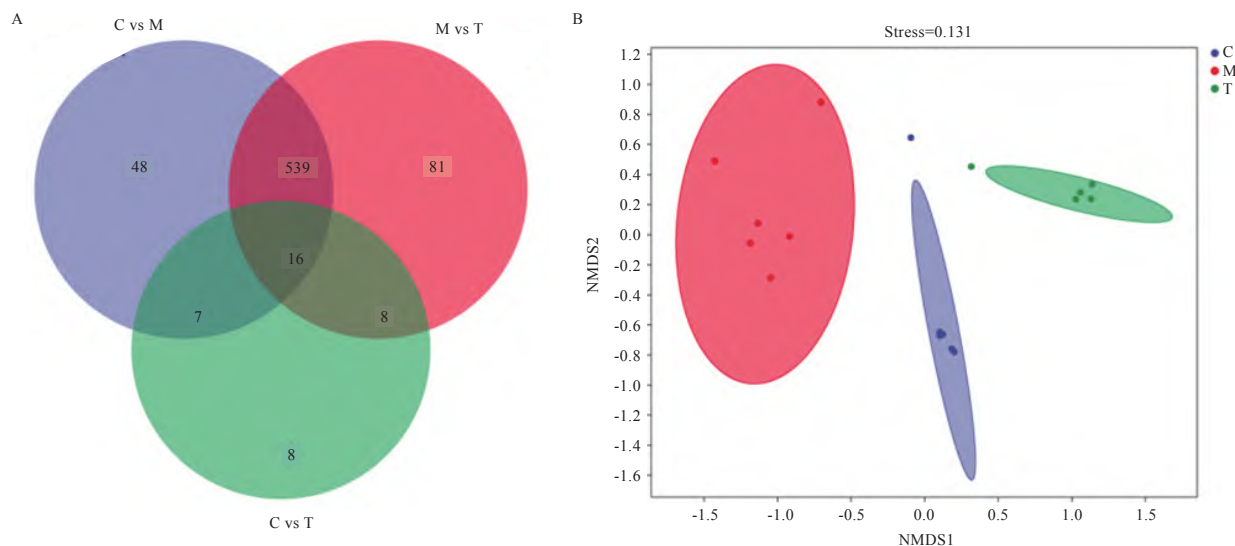
Prevotella (5.55%)。其中, *Klebsiella* 的丰度在 C 组 (10.31%) 和 T 组 (51.66%) 中高于 M 组 (1.22%)。而 *Fusobacterium_C* 在 M 组 (30.23%) 中丰度高于 C 组 (17.02%) 和 T 组 (3.85%) (图 3B)。LefSe 分析 ($\log_{10}LDA>3$, $P<0.05$) 结果表明 C 组中的关键菌有 *Thauera_A*, *Metamycoplasma*, *Salinarimonas*, *Clostridium_T*, *Enterococcus_H*, *Turicibacter*, *Streptococcus* 和 *Staphylococcus*; M 组中的关键菌有 *Fusobacterium_C*, *S5_A14a*, *Porphyromonas_A*, *Bacteroides_H* 和 *Histophilus*; T 组中的关键菌有 *Klebsiella*, *Phocaeicola_A*, *Faecousia* 和 *CAG_41* (图 3C、D)。

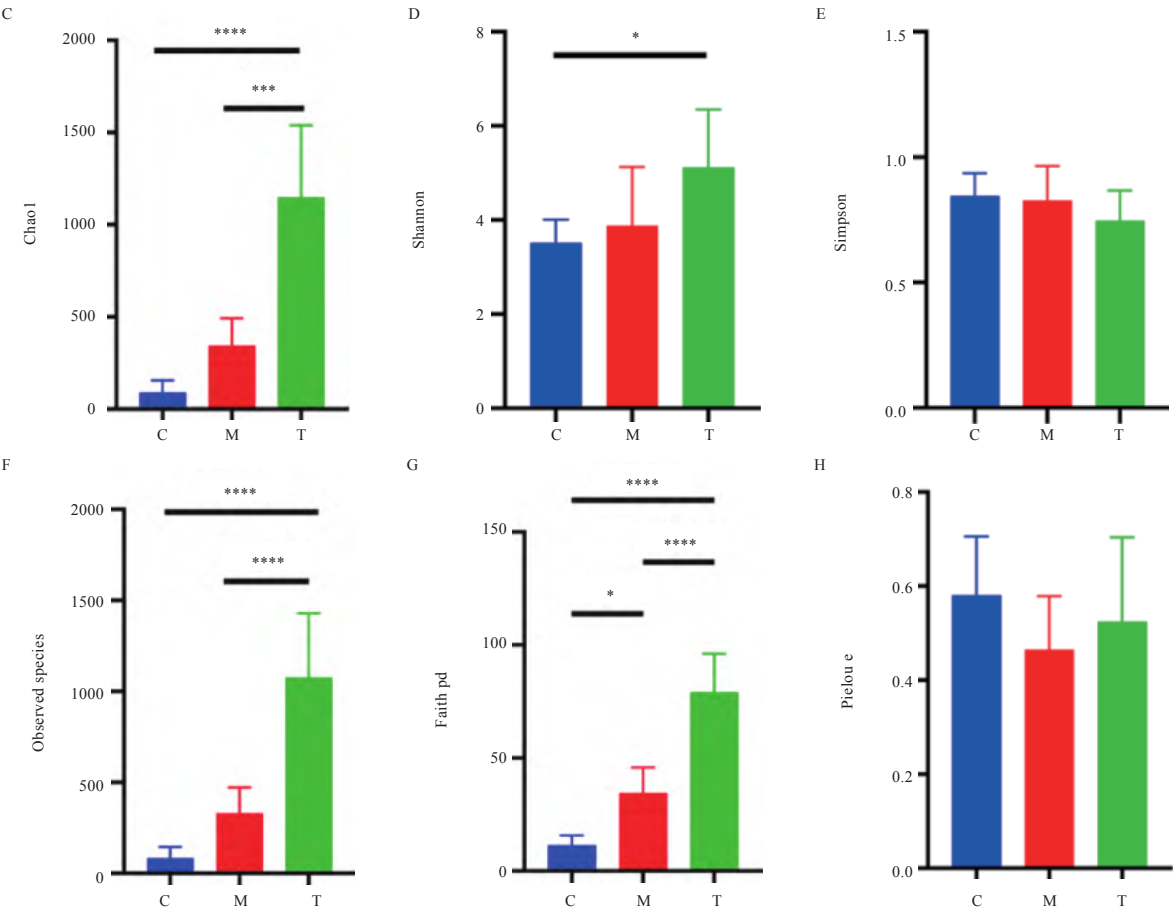
2.4 UMT 对患有子宫内膜炎母牛子宫代谢环境的影响 本研究对不同处理组的子宫灌洗液进行代谢组分析, 并同样剔除了 2 个离群样本。主成分分析结果表明组间聚类良好, C 组与 T 组大部分重合并与 M 组相距较远



A: 不同组子宫灌洗液; B: 治疗后妊娠率统计。

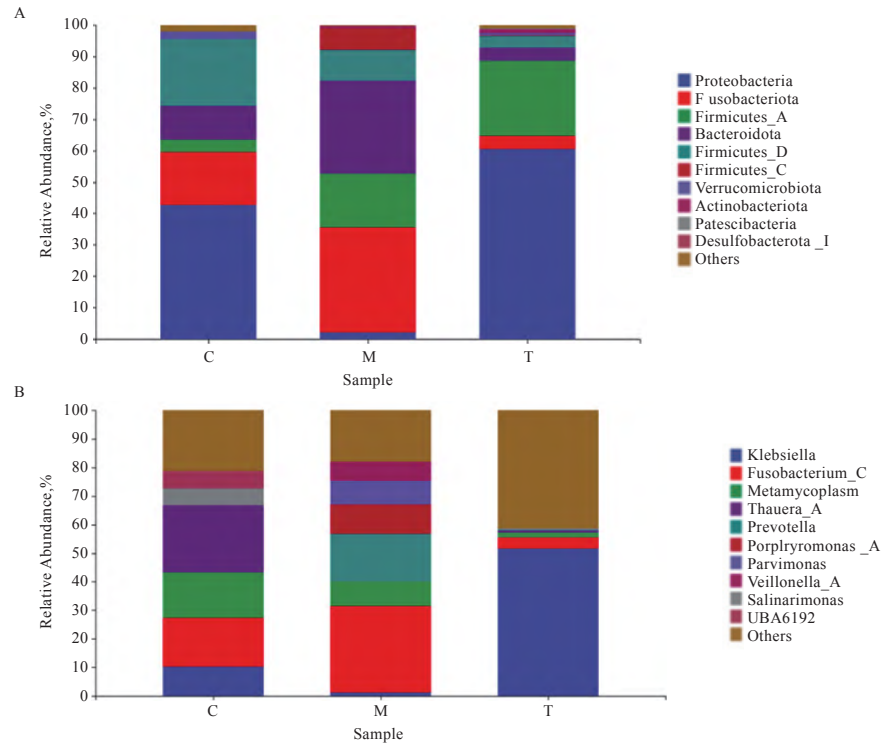
图 1 UMT 治疗效果



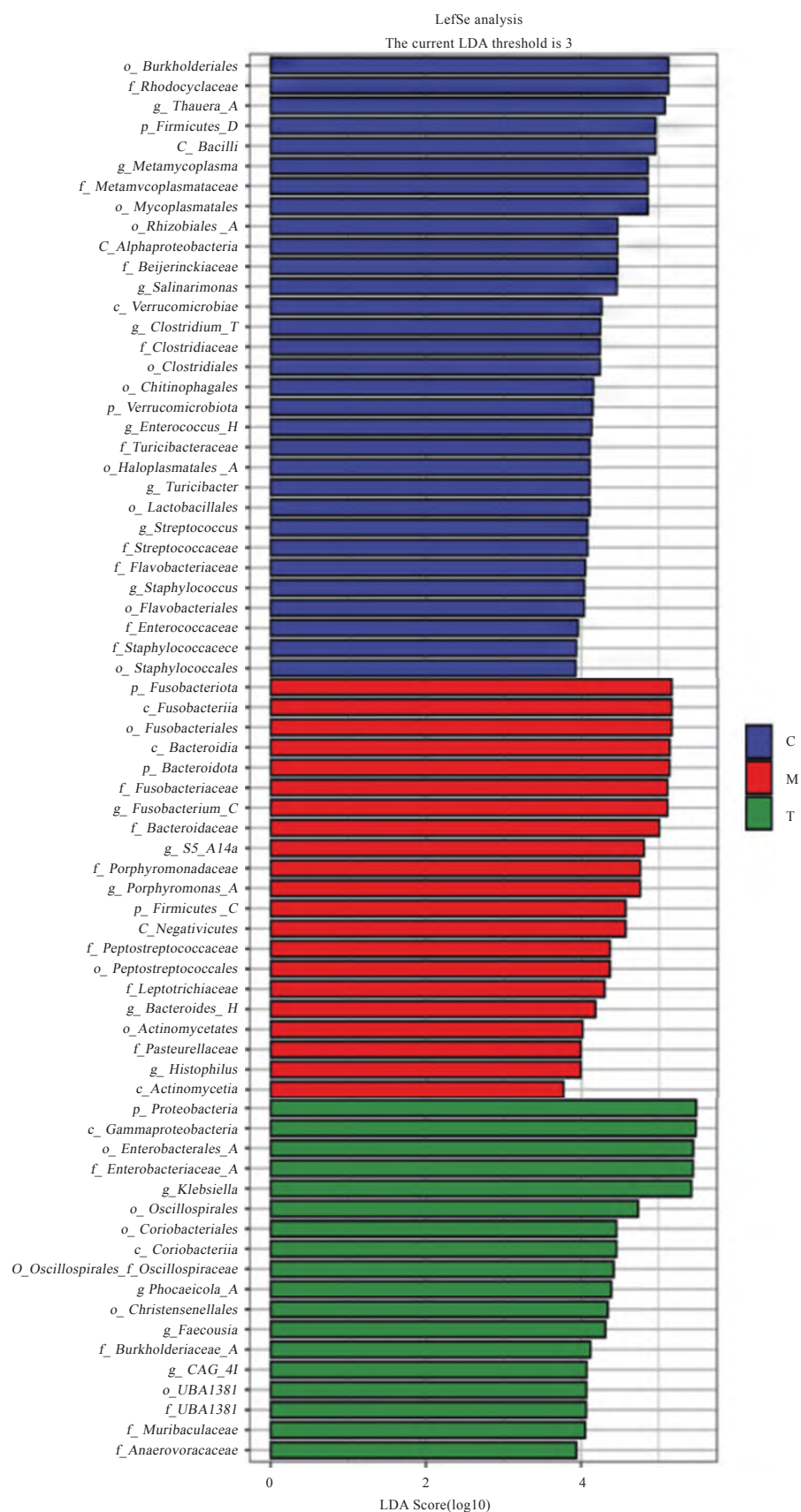


A: 不同组 ASVs 韦恩图; B: NMDS 分析; C-H: Chao1 richness estimator、Shannon、Simpson、Observed species、Faith's PD、Pielou's evenness 指数统计图。

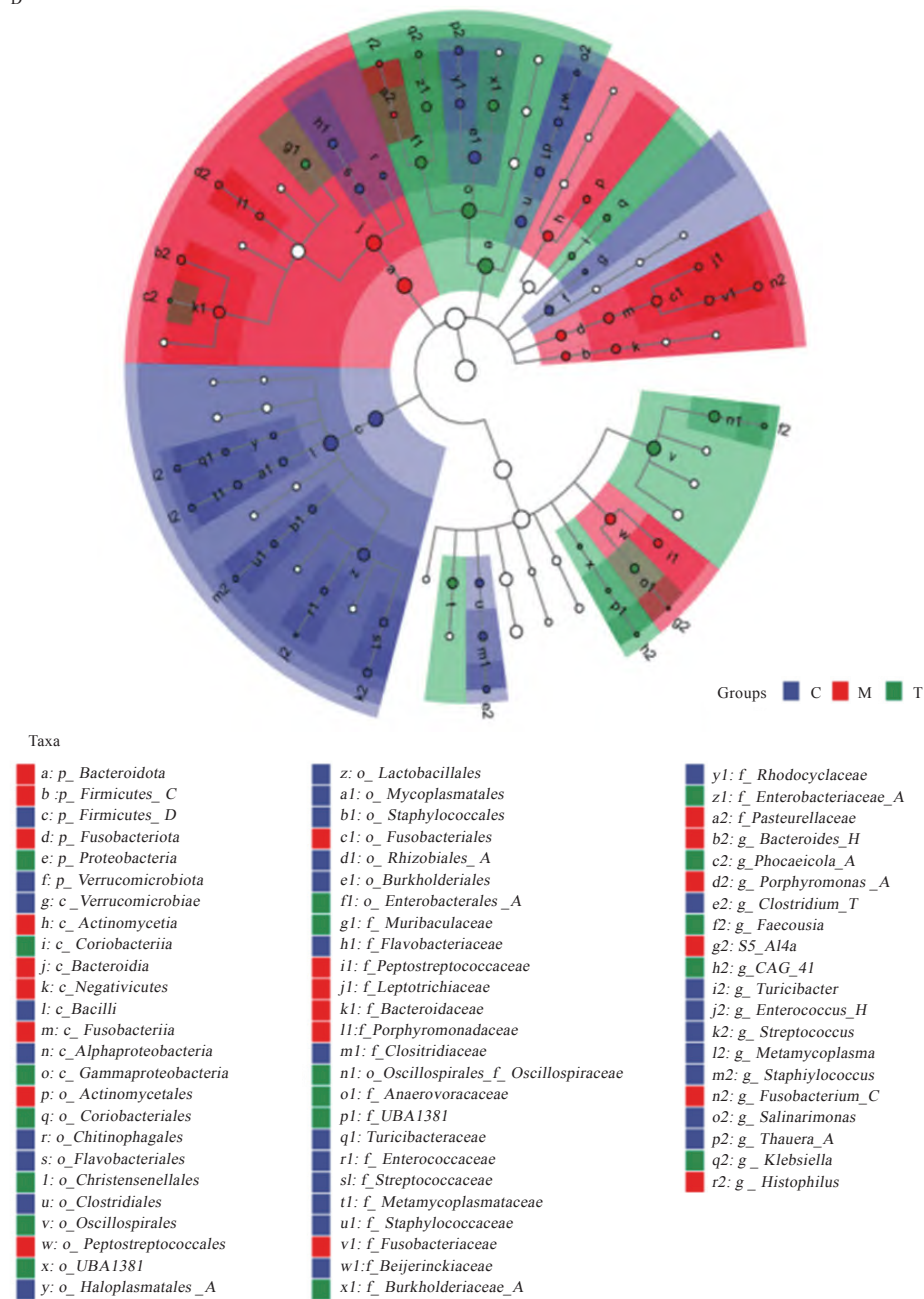
图 2 UMT 处理后患病母牛子宫菌群变化



C



D

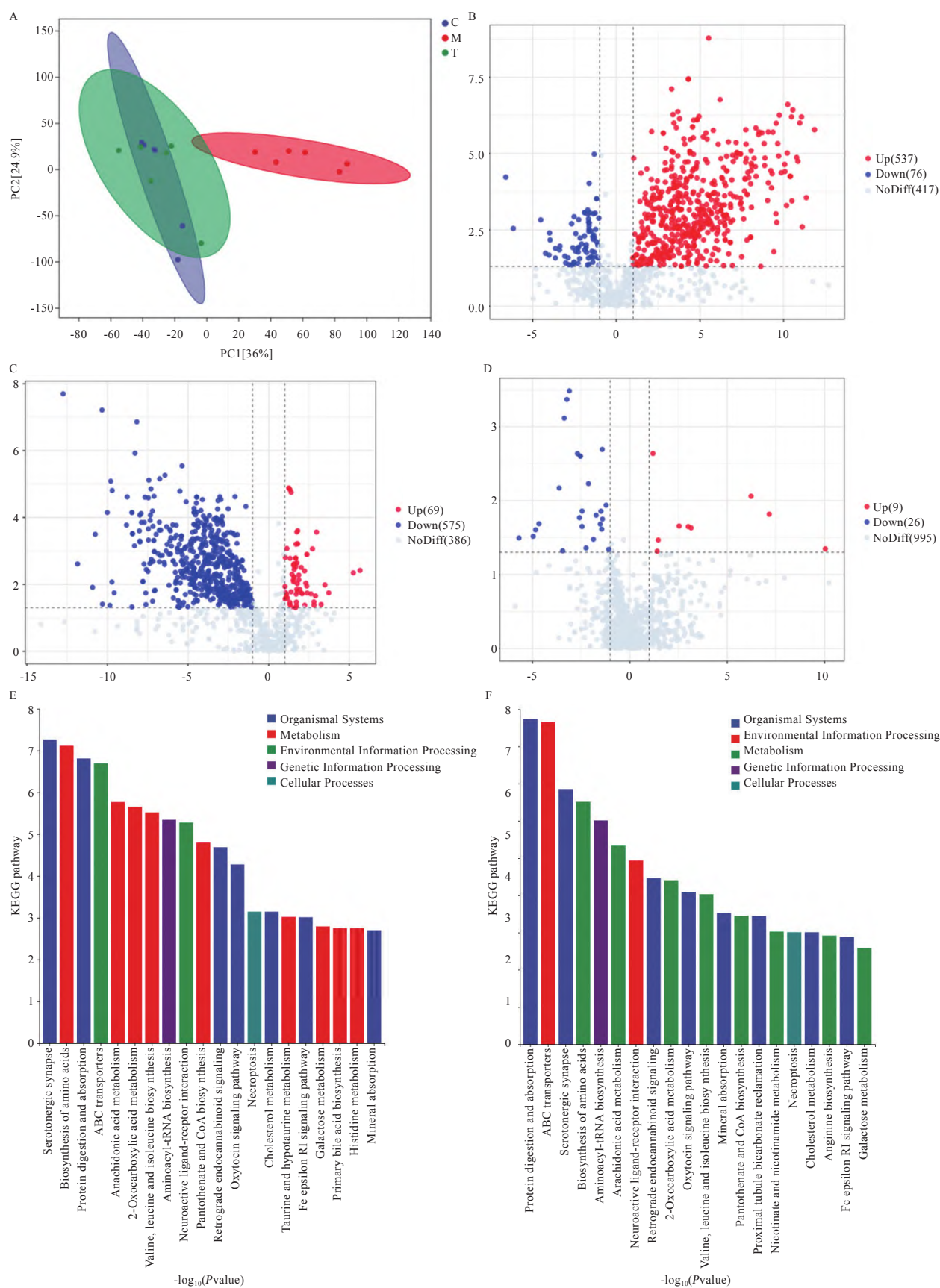


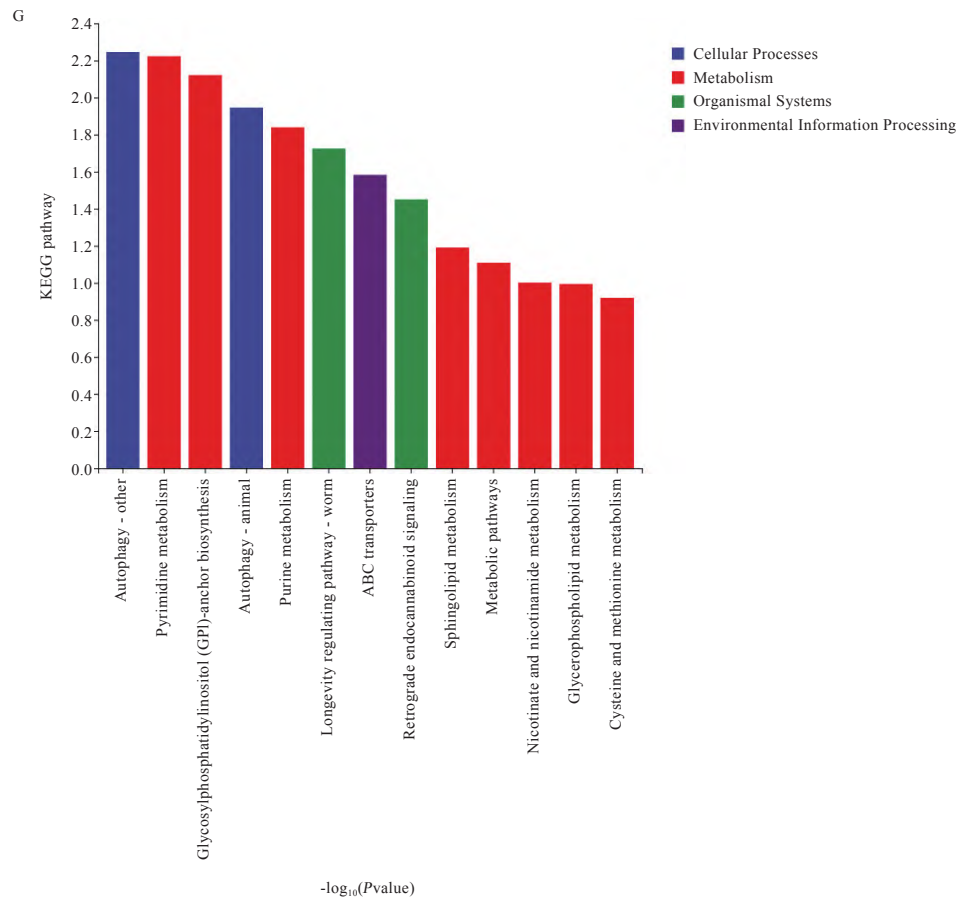
A: 门水平物种组成成分图; B: LefSe 分析 LDA 条形图; C: 属水平物种组成成分图; D: LefSe 分析进化分枝图。

图 3 UMT 对患病母牛子宫菌群对影响

(图 4A)。与 C 组相比, M 组有 537 种代谢物上调, 76 种代谢物下调。与 M 组相比, T 组有 69 种代谢物上调, 575 种代谢物下调。而与 C 组相比, T 组仅有 9 种代谢物上调, 26 种代谢物下调(图 4B-D)。这说明 C 组与 T 组母牛子宫代谢环境较为相似, 二者与 M 组差异较大。通过 KEGG 富集分析发现, C 组与 M 组之间和 M 组与 T 组之间相比均富集到炎症相关通路,

包括 Arachidonic acid metabolism, Oxytocin signaling pathway、Necroptosis、Cholesterol metabolism 等(图 4E、F)。C 组与 T 组相比显著富集到 Autophagy、Pyrimidine metabolism、GPI-anchor biosynthesis 等通路(图 4G)。2.5 UMT 关键代谢物与关键菌之间的关系 为了进一步探究哪些代谢物在 UMT 治疗过程中发挥了作用, 本研





A: 主成分分析; B: 火山图 (C 组 vs M 组); C: 火山图 (M 组 vs T 组); D: 火山图 (C 组 vs T 组); E: KEGG 富集分析 (C 组 vs M 组); F: KEGG 富集分析 (M 组 vs T 组); G: KEGG 富集分析 (C 组 vs T 组)。

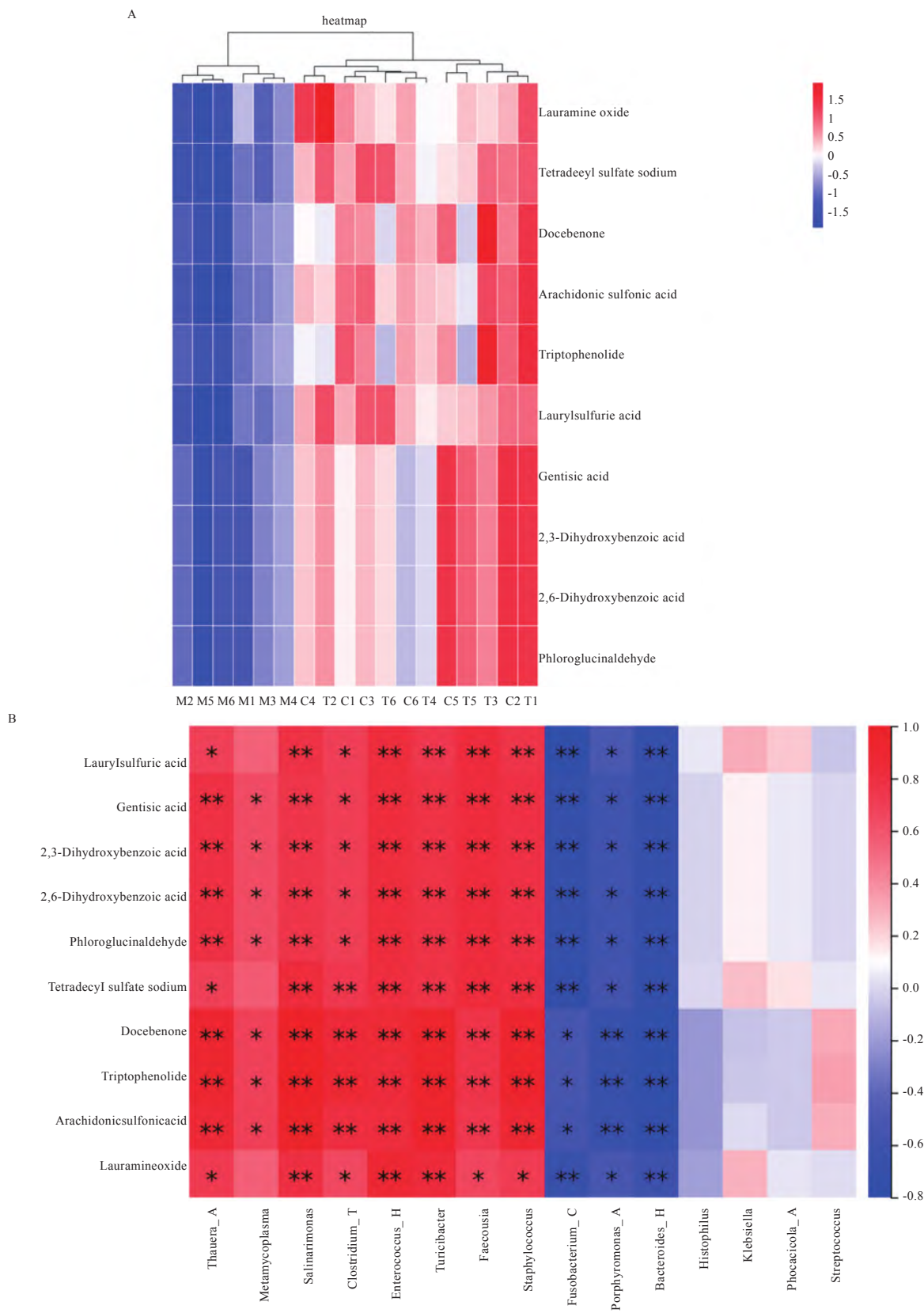
图 4 代谢组学结果

究总结了在 C 组和 T 组中丰度显著高于 M 组的 TOP10 代谢物 (图 5 A), 包括 Lauramine oxide (月桂基二甲基氧化胺)、Tetradecyl sulfate sodium (十四烷基硫酸钠)、Docebenone (多西苯醌)、Arachidonic sulfonic acid (花生四烯酸)、Tryptophenolide (雷酚内酯)、Laurylsulfuric acid (十二烷基硫酸)、Gentisic acid (龙胆酸)、2,3-Dihydroxybenzoic acid (2,3- 二羟基苯甲酸)、2,6-Dihydroxybenzoic acid (2,6- 二羟基苯甲酸) 和 Phloroglucinaldehyde (间苯三酚甲醛)。此外, 本研究将上述关键代谢物与关键菌进行了 Spearman 相关性分析 (图 5 B), 结果表明, 上述代谢物与 *Thauera_A*、*Metamycoplasma*、*Salinarimonas*、*Clostridium_T*、*Enterococcus_H*、*Turicibacter*、*Faecousia*、*Staphylococcus* 呈显著正相关, 与 *Fusobacterium_C*、*Porphyromonas_A*、*Bacteroides_H* 呈显著负相关。

3 讨论

子宫内膜炎严重损害母牛繁殖性能, 显著降低妊娠率^[18-19]。有研究表明, 胚胎移植前为子宫注入益生菌可以显著提高妊娠率^[20]。同时, 相比患病母牛, 健康母牛子宫中有着更多的益生菌^[21]。本研究将健康母牛的子宫灌洗液移植到患病母牛子宫中, 提高了患病母牛的妊娠率。此外, 子宫内充血也是母牛子宫内炎症的典型症状之一^[22], 通过观察不同组的子宫灌洗液, 发现在 UMT 治疗后, 充血程度得以缓解。这些可以说明 UMT 的治疗作用。

本研究对 UMT 治疗前后的母牛子宫灌洗液进行 16S rRNA 测序分析, 结果发现, UMT 治疗后, Chao1 richness estimator、Shannon、Observed species、Faith's PD 指数显著上升, 母牛子宫菌群的多样性与丰富度显著提高。研究表明, 菌群移植可以使原有的菌群



A: 关键代谢物聚类热图; B: 关键菌与关键代谢物相关性分析热图。

图 5 关键代谢物与相关性分析

结构变得更复杂^[23-24]。在牦牛上的研究表明^[25]，菌群移植后 Alpha 多样性相关指数升高，这与本研究结果一致。越复杂的菌群环境可以使机体的免疫系统更加活跃^[26]。Lee^[27] 研究表明某些特定的菌可以促进机体分泌免疫因子，发挥抗炎作用。因此，可以推断子宫菌群多样性与丰富度增加可能是 UMT 治疗发挥作用的原因之一。在门水平，C 组和 T 组中 Proteobacteria 丰度高于 M 组。这与猪上的研究一致^[28]，该研究发现 Proteobacteria 是健康母猪子宫中的优势菌门。但许多牛子宫内炎症的致病菌也属于 Proteobacteria^[29]，例如 *Escherichia coli* 和 *Salmonella*^[30-31]。但该菌门的成员众多，其中也可能包含大量有益菌，还有待进一步挖掘。有研究表明^[32]，患有子宫内膜炎的母牛子宫中 Fusobacteriota 丰度升高，这与本研究结果一致。在属水平，*Klebsiella* 在 C 组和 T 组中的丰度高于 M 组，这与 Virendra 在母马上的研究相反^[33]，该研究发现 *Klebsiella* 在患病母马子宫中丰度较高。目前，*Klebsiella* 对子宫内膜炎作用的相关研究还比较少^[34]，而且在 Virendra 的研究中 *Klebsiella* 并不是子宫中的主要菌属^[33]。牛与马的物种差异也比较大，所以该菌属在母牛子宫内炎症上的作用还有待研究。而 *Fusobacterium_C* 已经有大量文献报道了其于子宫内炎症的关系，在多种患病动物子宫内都发现高丰度的 *Fusobacterium_C*^[35-36]，这与本研究结果一致，说明该菌属可能是导致牛子宫内炎症的关键致病菌。此外，本研究通过 LefSe 分析得到了不同组中的关键差异菌。C 组中的 *Enterococcus_H* 在很多报道中被认为是益生菌，对病原微生物有一定抑制作用^[37-38]。M 组中的关键菌包括 *Fusobacterium_C*，还有 *Porphyromonas_A*、*Bacteroides_H*、和 *Histophilus*，已有研究证明这些菌与子宫内炎症之间的关系^[39-40]。T 组中除了 *Klebsiella*，还有 *Phocaeicola_A* 和 *Faecousia*，这 2 种菌的相关报道较少。综上，本研究根据 16S rRNA 测序挖掘了可能在 UMT 治疗中发挥作用的关键菌。

为了进一步探究 UMT 治疗的作用机制，本研究利用代谢组学检测探究了 UMT 治疗前后子宫代谢产物的变化。已有研究表明^[21,41]，子宫内膜炎会影响健康牛子宫的代谢环境。本研究也有相同的发现，患病母牛子宫代谢环境与健康母牛差异很大，UMT 治疗后使其恢复至与健康牛相似的水平。根据表达模式，筛选出 10 种在 C 组中高表达，M 组中低表达，T 组中高表达的代谢

物。其中，Lauramine oxide（月桂基二甲基氧化胺）是一种表面活性物质，具有抗菌作用^[42]。Triptophenolide（雷酚内酯）具有抗炎抗氧化作用^[43-44]。Gentisic acid（龙胆酸）被证明具有抗菌活性，并可以调节免疫相关通路^[45]。Phloroglucinaldehyde（间苯三酚甲醛）也被证明具有抗菌活性^[46]。本研究将上述关键菌与这些关键代谢物进行了 Spearman 相关性分析，结果表明 C 组与 T 组中的关键菌与这些代谢物呈显著正相关，M 组中的关键菌与代谢物呈显著负相关。此外，KEGG 富集分析显著富集到的 Arachidonic acid metabolism、Oxytocin signaling pathway、Necroptosis 和 Cholesterol metabolism pathways 4 个通路，已有研究表明它们与牛子宫内炎症密切相关^[47-50]。这些可能是 UMT 治疗发挥作用的关键途径。

4 结 论

本实验结果显示，UMT 治疗母牛子宫内炎症具有一定效果，并改变子宫菌群结构与代谢环境。*Enterococcus_H*、*Phocaeicola_A*、*Faecousia* 和 *Klebsiella* 是 UMT 治疗过程中的关键菌。Lauramine oxide（月桂基二甲基氧化胺）、Triptophenolide（雷酚内酯）、Gentisic acid（龙胆酸）和 Phloroglucinaldehyde（间苯三酚甲醛）等代谢物是 UMT 治疗过程中起到关键作用的代谢物。

参考文献:

- [1] Druker S A, Sicsic R, van Straten M, et al. Cytological endometritis diagnosis in primiparous versus multiparous dairy cows [J]. J Dairy Sci, 2022, 105(1): 665-683.
- [2] Lincke A, Drillich M, Heuwieser W. Subclinical endometritis in dairy cattle and its effect on reproductive performance - a review on recent publications [J]. Berl Munch Tierarztl Wochenschr, 2007, 120(5-6): 245-250.
- [3] Pérez-Báez J, Silva T V, Risco C A, et al. The economic cost of metritis in dairy herds [J]. J Dairy Sci, 2021, 104(3): 3158-3168.
- [4] Azawi O I. Postpartum uterine infection in cattle [J]. Anim Reprod Sci, 2008, 105(3-4): 187-208.
- [5] Osawa T. Predisposing factors, diagnostic and therapeutic aspects of persistent endometritis in postpartum cows [J]. J Reprod Dev, 2021, 67(5): 291-299.
- [6] Bretzlaff K. Rationale for treatment of endometritis in the dairy cow [J]. Vet Clin North Am Food Anim Pract, 1987, 3(3): 593-607.
- [7] Li H Q, Dong J S, Wang Z, et al. Development potential of

- selenium in the prevention and treatment of bovine endometritis[J]. *Reprod Domest Anim*, 2024, 59(6): e14647.
- [8] Mandhwani R, Bhardwaz A, Kumar S, *et al*. Insights into bovine endometritis with special reference to phytotherapy[J]. *Vet World*, 2017, 10(12): 1529-1532.
 - [9] Yang L, Huang W Q, Yang C C, *et al*. Using PacBio sequencing to investigate the effects of treatment with lactic acid bacteria or antibiotics on cow endometritis[J]. *Electron J Biotechn*, 2021, 51: 67-78.
 - [10] Wozniak D, Cichy W, Przyslawski J, *et al*. The role of microbiota and enteroendocrine cells in maintaining homeostasis in the human digestive tract[J]. *Adv Med Sci*, 2021, 66(2): 284-292.
 - [11] Diaz-Lundahl S, Nørstebø S F, Klem T B, *et al*. The microbiota of uterine biopsies, cytobrush and vaginal swabs at artificial insemination in Norwegian red cows[J]. *Theriogenology*, 2023, 209: 115-125.
 - [12] Ducarmon Q R, Zwitterink R D, Hornung B V H, *et al*. Gut microbiota and colonization resistance against bacterial enteric infection[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2019, 83(3): e00007-19.
 - [13] Kim K O, Gluck M. Fecal microbiota transplantation: an update on clinical practice[J]. *Clin Endosc*, 2019, 52(2): 137-143.
 - [14] Yadegar A, Bar-Yoseph H, Monaghan T M, *et al*. Fecal microbiota transplantation: current challenges and future landscapes[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2024, 37(2): e0006022.
 - [15] Hou K, Wu Z X, Chen X Y, *et al*. Microbiota in health and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 135.
 - [16] Tuniyazi M, Zhang N. Possible therapeutic mechanisms and future perspectives of vaginal microbiota transplantation[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(6): 1427.
 - [17] Quaranta G, Sanguinetti M, Masucci L. Fecal microbiota transplantation: a potential tool for treatment of human female reproductive tract diseases[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2653.
 - [18] Gilbert R O. The effects of endometritis on the establishment of pregnancy in cattle [J]. *Reprod Fertil Dev*, 2011, 24(1): 252-257.
 - [19] Sheldon I M, Cronin J, Goetze L, *et al*. Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle[J]. *Biol Reprod*, 2009, 81(6): 1025-1032.
 - [20] Thanaboonyawat I, Pothisan S, Petyim S, *et al*. Pregnancy outcomes after vaginal probiotic supplementation before frozen embryo transfer: a randomized controlled study[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 11892.
 - [21] Li Z, Teng Y, Feng S, *et al*. Microbial responses and changes in metabolic products in bovine uteri infected with *Staphylococcus aureus*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 262(Pt 2): 130039.
 - [22] Furui M, Ito A, Fukuda Y, *et al*. Endometrial congestion is the only hysteroscopic finding indicative of chronic endometritis[J]. *PLoS One*, 2024, 19(6): e0303041.
 - [23] Halsey T M, Thomas A S, Hayase T, *et al*. Microbiome alteration via fecal microbiota transplantation is effective for refractory immune checkpoint inhibitor-induced colitis [J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(700): eabq4006.
 - [24] Guo Q, Lin H, Chen P, *et al*. Dynamic changes of intestinal flora in patients with irritable bowel syndrome combined with anxiety and depression after oral administration of enterobacteria capsules[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 11885-11897.
 - [25] Li Y, Yang Y, Chai S, *et al*. Ruminal fluid transplantation accelerates rumen microbial remodeling and improves feed efficiency in yaks[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(8): 1964.
 - [26] Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, *et al*. Tumor Microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes [J]. *Cell*, 2019, 178(4): 795-806.e712.
 - [27] Lee G R. The Balance of Th17 versus treg cells in autoimmunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 730.
 - [28] Zhang L, Wang L, Dai Y, *et al*. Effect of sow intestinal flora on the formation of endometritis[J]. *Front Vet Sci*, 2021, 8: 663956.
 - [29] Cohen I, Ruff W E, Longbrake E E. Influence of immunomodulatory drugs on the gut microbiota[J]. *Transl Res*, 2021, 233: 144-161.
 - [30] Cao L, Gao S, Liu J, *et al*. Selenomethionine protects against *Escherichia coli*-induced endometritis by inhibiting inflammation and necroptosis via regulating the PPAR- γ /NF- κ B pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 379: 110532.
 - [31] Baïli S, Vereeck S, Jacquemyn Y. Salmonella hvtittingfoss, a rare case of postoperative endometritis: A case report and review of the literature[J]. *Clin Case Rep*, 2024, 12(3): e8591.
 - [32] Galvão K N, Bicalho R C, Jeon S J. Symposium review: The uterine microbiome associated with the development of uterine disease in dairy cows[J]. *J Dairy Sci*, 2019, 102(12): 11786-11797.
 - [33] Virendra A, Gulavane S U, Ahmed Z A, *et al*. Metagenomic analysis unravels novel taxonomic differences in the uterine microbiome between healthy mares and mares with endometritis[J]. *Vet Med Sci*, 2024, 10(2): e1369.
 - [34] Ferreira D O, Ferrari M, Morais D B, *et al*. Defining a panel of principal bacteria associated with endometritis[J]. *JBRA Assist Reprod*, 2025, 29(1): 150-159.
 - [35] Machado V S, Bicalho R C. The infectious disease epidemiologic triangle of bovine uterine diseases[J]. *Anim Reprod*, 2015, 12(3): 450-464.
 - [36] Janowski T, Zdunczyk S, Baranski W. Subclinical endometritis as a cause of insemination failure in dairy cows[J]. *Med Weter*, 2011, 67(2): 79-82.
 - [37] Vimont A, Fernandez B, Hammami R, *et al*. Bacteriocin-producing enterococcus faecium LCW 44: a high potential probiotic candidate from raw camel milk[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 865.
 - [38] Graham K, Stack H, Rea R. Safety, beneficial and technological properties of enterococci for use in functional food applications - a review [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020, 60(22): 3836-3861.
 - [39] Becker A, Munden S, McCabe E, *et al*. The endometrial micr-

- obiota-16S rRNA gene sequence signatures in healthy, pregnant and endometritis dairy cows[J]. *Vet Sci*, 2023, 10(3): 215.
- [40] Basbas C, Garzon A, Schlesener C, *et al*. Unveiling the microbiome during post-partum uterine infection: a deep shotgun sequencing approach to characterize the dairy cow uterine microbiome [J]. *Anim microbiome*, 2023, 5(1): 59.
- [41] Ding H, Wang Y, Li Z, *et al*. Baogong decoction treats endometritis in mice by regulating uterine microbiota structure and metabolites[J]. *Microb Biotechnol*, 2022, 15(11): 2786-2799.
- [42] Wandruszka R V. Detergency of specialty surfactants. surfactant science series. volume 98 edited by floyd E. Friedli (Goldschmidt Chemical Corp., Dublin, OH)[J]. *J Am Chem Soc*, 2001, 123(38): 9492.
- [43] Jiang M F, Hou Q, Wu S L, *et al*. Metabolic profiling of triptophenolide in rat plasma, urine, bile and faeces after intragastric administration[J]. *Nat Prod Res*, 2024, 9(3): 1-5.
- [44] Pu X, Ye Q. Triptophenolide improves rheumatoid arthritis and progression by inducing macrophage toxicity[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2025, 39(1): e70096.
- [45] Abdelmawgood I A, Kotb M A, Hassan H S, *et al*. Gentisic acid attenuates ovalbumin-induced airway inflammation, oxidative stress, and ferroptosis through the modulation of Nrf2/HO-1 and NF- κ B signaling pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 146: 113764.
- [46] Huang Y L, Huang C H, Huang Y C, *et al*. Anti-biofilm activities and antibiotic synergy of naturally occurring compounds against drug-resistant rapidly growing mycobacteria[J]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(8): e0019924.
- [47] Wang Y Y, Chen T T, Gan Z, *et al*. Metabolomic analysis of untargeted bovine uterine secretions in dairy cows with endometritis using ultra-performance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. *Res Vet Sci*, 2021, 139: 51-58.
- [48] Cao L, Gao S Y, Liu J B, *et al*. Selenomethionine protects against *Escherichia coli*-induced endometritis by inhibiting inflammation and necroptosis via regulating the PPAR- γ /NF- κ B pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 379: 110532.
- [49] Zhang J, Han L, Sheng H, *et al*. Genetic parameters and identification of genomic regions and candidate genes associated with vaginal discharge score in Holstein cattle based on genomic and transcriptomic analyses[J]. *J Dairy Sci*, 2025, 108(6): 6077-6098.
- [50] Chen Y, Zhao Y F, Yang J, *et al*. Selenium alleviates lipopolysaccharide-induced endometritis via regulating the recruitment of TLR4 into lipid rafts in mice[J]. *Food Funct*, 2020, 11(1): 200-210.

(责任编辑: 周会会)

(上接第 151 页)

- metabolism and up-regulating LDL receptors in guinea pigs[J]. *J Nutr*, 2002, 132: 335-340.
- [20] 唐佳希, 喻国均, 崔清明, 等. 桑叶提取物对生长猪生长性能、养分表观消化率及血清生化指标的影响[J]. *动物营养学报*, 2022, 34(5): 2862-2871.
- [21] 李德生, 徐维国, 李诗晗, 等. 超早期断奶对仔猪生长性能、血清生化指标和免疫的影响[J]. *饲料研究*, 2021, 44(8): 18-21.
- [22] 刘娇, 常文环, Ahmed PIRZADO Shoaib, 等. 植物精油对大肠杆菌攻毒肉鸭生长性能、血清生化指标和免疫功能的影响[J]. *动物营养学报*, 2020, 32(8): 3670-3680.
- [23] 李晓蒙, 李秋凤, 曹玉凤, 等. 饲料能量和蛋白质水平对荷斯坦公牛生长育肥性能及血液生化指标的影响[J]. *动物营养学报*, 2015, 27(4): 1252-1261.
- [24] 何振富, 谢建鹏, 陈平, 等. 不同蛋白质、能量水平饲料对舍饲育肥牦牛生长性能、养分表观消化率及血清生化指标的影响[J]. *动物营养学报*, 2024, 36(3): 1698-1712.
- [25] 王军亮, 尤延飞, 赵宝玉, 等. 碎米蕨叶马先蒿对小鼠肝肾和血液指标的影响[J]. *中国兽医科学*, 2020, 50(3): 389-395.
- [26] 陈仓良. 复方中药“猪康散”对仔猪体液免疫功能及细胞因子水平影响的研究[D]. 成都: 四川农业大学, 2012.
- [27] 张文宇, 李胜, 张楚, 等. 薰衣草纯露对新疆褐牛免疫指标的影响[J]. *饲料研究*, 2022, 45(11): 9-12.
- [28] 付斌龙, 江炎庭, 赵小琪, 等. 不同能蛋水平饲料对育肥期云上黑山羊体尺指标、屠宰性能和脏器指数的影响[J]. *中国畜牧杂志*, 2025, 61(3): 253-259.

(责任编辑: 赵楠)