

# 围产期奶牛葡萄糖代谢及其失衡的营养调控

王亚品<sup>1</sup> 赵一广<sup>1</sup> 蒋林树<sup>2</sup> 熊本海<sup>1\*</sup>

(1.中国农业科学院北京畜牧兽医研究所,动物营养学国家重点实验室,北京 100193;

2.北京农学院,奶牛营养学北京市重点实验室,北京 102206)

**摘要:** 围产期是奶牛生产周期中的一个重要时期,由于此时期干物质采食量(DMI)降低,无法满足围产前期胎儿发育需求的增加及围产后期泌乳的能量需求,导致能量负平衡(NEB)。葡萄糖代谢失衡是围产期奶牛 NEB 的根本原因。因此,本文阐述了围产期葡萄糖的重要性,以及围产期奶牛葡萄糖的来源及其分配,分析了葡萄糖代谢失衡对机体的影响,并总结了围产期代谢失衡的诊断指标及其营养调控措施,为有效改善围产期奶牛机体的能量平衡及代谢状态提供参考。

**关键词:** 围产期;奶牛;葡萄糖;能量负平衡;营养调控

**中图分类号:** S823

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1006-267X(2020)12-5556-10

围产期是奶牛从分娩前 21 d 到分娩后 21 d 的一个关键生理阶段<sup>[1]</sup>,也是它们生命风险最高的时期,因为大多数的代谢障碍性和炎症性疾病都发生在这一时期。围产期奶牛从妊娠到哺乳的转变与其机体代谢的重要调整有关。由于围产前期干物质采食量(DMI)下降了 30%<sup>[2]</sup>,但胎儿生长的营养需求增加;围产后期奶牛泌乳的开始、子宫复旧以及伴随而来的内分泌和代谢状态的变化给奶牛的健康带来了一系列适应性挑战,同时能量和其他营养素,尤其是葡萄糖的需求显著增加,机体呈现能量负平衡(NEB)<sup>[3]</sup>。奶牛分娩后葡萄糖代谢失衡是引起奶牛围产期代谢紊乱的根本原因<sup>[4]</sup>。据估计,奶牛每生产 1 kg 牛奶需要 72 g 葡萄糖<sup>[3]</sup>,围产期极易发生葡萄糖供应不足引发代谢失衡,脂质动员加剧,导致胰岛素信号通路障碍,外周组织呈现胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)<sup>[5]</sup>,最终导致机体一系列代谢应激和免疫应激反应,引发围产期代谢障碍性和炎症性疾病<sup>[6]</sup>,如酮病<sup>[7]</sup>、脂肪肝、真胃移位、胎衣不下、子宫炎<sup>[8]</sup>、乳房炎<sup>[9]</sup>等。奶牛约 75% 的疾病发生在分娩后的第 1 个月内,并且主要与围产前期 DMI 下降引起

的代谢失衡和炎症反应有关<sup>[10]</sup>。

上述研究表明,围产期的健康状况是决定奶牛泌乳性能和繁殖性能的重要因素。一个平稳的围产期过渡对于减少健康问题,优化生产具有重要意义,疾病的早期诊断可能有助于减少未来生产损失。奶牛的代谢问题不仅是由于 NEB 所致,而且与这一时期特定的代谢调节有关<sup>[11]</sup>。因此,本文综述了围产期奶牛葡萄糖代谢中葡萄糖的来源、分配及其在围产期的重要性,葡萄糖代谢失衡后对机体造成的影响,有效的检测手段以及营养调控措施,为围产期奶牛葡萄糖代谢和调控提供理论参考。

## 1 围产期葡萄糖的重要性

葡萄糖代谢在奶牛适应围产期生理状态和机体代谢变化能力中扮演着重要角色,因为它是组织代谢的主要燃料,几乎参与了机体的各个代谢过程,包括能量代谢、乳的合成、自身免疫等。高产奶牛分娩后维持机体组织功能和泌乳的能量需求是产犊前的 3 倍<sup>[12]</sup>,其中充足的葡萄糖供应有

收稿日期:2020-04-13

基金项目:国家“十三五”重点研发课题(2017YFD0701604,2016YFD0700205);国家自然科学基金项目(31572435,31402107)

作者简介:王亚品(1995—),女,河北保定人,硕士研究生,从事反刍动物营养与饲料科学研究。E-mail: wypwangyapin@163.com

\* 通信作者:熊本海,研究员,博士生导师,E-mail: xiongbenhai@caas.cn

助于乳腺中乳糖的合成,随着奶牛分娩后泌乳的开始,大多数葡萄糖转移到乳腺作为乳糖的前体物参与乳的合成,同时乳糖是产奶量的调节器<sup>[12]</sup>,因此葡萄糖也是产奶量的一个限制因素。据估计,哺乳期的反刍动物其乳腺可消耗高达 85% 的循环葡萄糖<sup>[13]</sup>。血液葡萄糖浓度在分娩后不久下降,通常在哺乳第 1 个月份后恢复<sup>[11]</sup>。高产奶牛分娩后血液葡萄糖浓度的降低反映了乳腺对葡萄糖的极大需求<sup>[12]</sup>。

此外,葡萄糖对于围产期机体的应激和免疫也具有重要作用。葡萄糖是免疫细胞的主要能量来源和重要的生物合成前体,为巨噬细胞和中性粒细胞维持免疫功能提供能量,同时围产期免疫系统的激活造成葡萄糖的消耗量显著增加<sup>[14]</sup>。研究发现,急性激活的免疫系统在 720 min 内使用了超过 1 kg 的葡萄糖<sup>[15]</sup>。围产期产奶需求伴随着免疫激活导致葡萄糖需求增加,机体可代谢的葡萄糖含量不足。产奶量减少是奶牛感染炎症后可观察到的迹象之一,并且此时维持正常血液葡萄糖浓度未能提高产奶量,这可能是一种为免疫系统保留葡萄糖的自身调节机制<sup>[15]</sup>。

## 2 围产期葡萄糖代谢

### 2.1 葡萄糖的来源

反刍动物体内的葡萄糖有两大来源,分别为外源性和内源性。外源性葡萄糖通过小肠上皮吸收,在正常的反刍动物饲料条件下,小肠可吸收的葡萄糖含量较低,且对全身葡萄糖供应的贡献较小<sup>[16]</sup>。同时在反刍动物的前胃中大部分的饲料碳水化合物通过瘤胃微生物发酵转化为短链脂肪酸,只有不到 10% 的葡萄糖从肠道吸收<sup>[17]</sup>。因此,奶牛必须通过内源性葡萄糖的生产来满足 90% 以上葡萄糖需求量,这是维持泌乳奶牛葡萄糖稳态的关键过程<sup>[17]</sup>。而此转化过程主要发生在肝脏<sup>[12]</sup>,是为机体提供葡萄糖的重要代谢途径,包括糖异生以及短期内的糖原分解。其中,反刍动物内源性葡萄糖主要来源于糖异生,其中 85% 来自肝脏,其余来自肾脏<sup>[18]</sup>。围产期 DMI 降低导致的 NEB,其实质是葡萄糖的缺乏,更确切地说是生糖前体物的缺乏导致的葡萄糖代谢失衡。

奶牛肝脏可利用的生糖前体物主要是饲料经瘤胃发酵产生的丙酸盐,外周组织蛋白质分解代谢产生的氨基酸(大部分是丙氨酸),三羧酸循环

产生的乳酸盐以及脂解产生的甘油<sup>[17]</sup>。丙酸盐和氨基酸是反刍动物最大的葡萄糖前体物,由丙酸盐和氨基酸异生成的葡萄糖量占葡萄糖生成总量的 45%~70%<sup>[16]</sup>。丙酸是由饲料中的淀粉和其他有机物经瘤胃发酵产生的主要挥发性脂肪酸,是反刍动物糖异生的主要前体物<sup>[19]</sup>,促进肝脏葡萄糖的合成。对于奶牛而言,丙酸异生的葡萄糖含量占代谢葡萄糖含量的 27%~80%<sup>[19]</sup>。甘油作为脂解成分从脂肪组织中释放出来,也可能对分娩前后的糖异生有微弱的作用。

### 2.2 葡萄糖的分配

随着奶牛分娩后泌乳期的来临,机体对葡萄糖的需求急剧增加,导致内源性葡萄糖产量增加,外周组织对葡萄糖的利用减少,围产期过渡较好的奶牛能够通过这一系列过程满足乳腺的葡萄糖需求<sup>[12,17]</sup>。然而,围产期不能完美过渡的奶牛在葡萄糖需求增加、能量摄入不足的情况下,无法协调物质和能量的分配,导致机体高度倾向于调动体内脂肪储备来维持泌乳需求。

围产期奶牛组织代谢和相应的营养分配是由内分泌系统控制的,包括胰岛素分泌和全身胰岛素敏感性的降低,并协调血浆激素如胰岛素、脂联素、生长激素、糖皮质激素和瘦素的变化,通过刺激葡萄糖合成相关转录因子和酶的基因表达、脂肪酸的氧化,促进肝脏能量代谢的适应<sup>[20]</sup>。围产期奶牛内分泌变化优先向乳腺分配营养,通过减少诸如肌肉等较不重要器官的代谢负荷和增加诸如肝脏等高度重要器官的合成能力<sup>[21]</sup>。研究发现,围产期过渡较好的奶牛的血液葡萄糖浓度可能受益于较低的血浆胰岛素浓度和较高的血浆皮质醇浓度,从而降低了外周组织对葡萄糖的摄取,以满足乳腺细胞葡萄糖需要<sup>[22]</sup>。

## 3 围产期葡萄糖代谢失衡的影响

奶牛围产期葡萄糖缺乏引发奶牛调动体内脂肪储备,血液中脂肪酸浓度增加,高浓度脂肪酸可干扰胰岛素信号途径,从而降低胰岛素敏感性<sup>[23]</sup>,产生 IR。同时,IR 可进一步加剧围产后期奶牛的脂质动员,增加血液中脂肪酸的浓度,从而引发恶性循环<sup>[24]</sup>,最终引发奶牛围产期代谢障碍性疾病。此外,葡萄糖的缺乏伴随着脂解作用产生的部分脂肪酸导致机体出现一系列应激和炎症反应。这一系列由葡萄糖代谢失衡导致的应激和免疫抑制

乃至疾病都会导致泌乳性能的下降<sup>[25]</sup>。

### 3.1 影响胰岛素调节

在奶牛泌乳期间,营养利用需要组织间的协调,而胰岛素参与了这一调节过程<sup>[26]</sup>。一般来说,葡萄糖刺激胰腺释放胰岛素,胰岛素促进营养物质向脂肪组织和肌肉分配<sup>[27]</sup>,因为这些组织中的葡萄糖摄取依赖于胰岛素,而在乳腺中则不依赖于胰岛素<sup>[28]</sup>,这一特点在奶牛围产期的能量代谢调节中起关键作用,将营养物质,尤其是葡萄糖,引导到不太依赖胰岛素作用的围产前期的胎盘和围产后期处于泌乳阶段的乳腺<sup>[29]</sup>。因此,分娩前后胰岛素浓度的降低是导致葡萄糖进入乳腺的主要因素<sup>[30]</sup>。

组织的胰岛素敏感性和反应性降低,称之为IR<sup>[3,26]</sup>,围产期奶牛的特点是脂肪组织和肌肉中存在不同程度的IR。IR是一种重要的自身稳态适应过程,介导肝脏增加糖异生,同时增强脂肪组织的脂解、非酯化脂肪酸(NEFA)的释放和血浆中其他游离脂肪酸浓度的增加以支持机体功能,减少外周组织的葡萄糖消耗,使之在能量物质和其他养分不足的情况下用于乳的合成<sup>[3,26]</sup>。研究发现,体况较好的奶牛IR的发生与糖代谢而非脂代谢有关<sup>[24]</sup>,而另有研究发现围产前期肥胖奶牛IR与皮下脂肪组织中的产脂基因表达降低有关<sup>[31]</sup>。目前,关于奶牛分娩前后不同体况对机体差异代谢调节的研究较少,并且缺乏系统性。

### 3.2 引发脂质动员

为了满足不断增加的泌乳需求,奶牛可以从2个方面为泌乳早期的产奶提供前体物质和能量,即增加DMI和动员身体储备。但是调查发现,DMI并没有随产奶量增长有大幅增加<sup>[21]</sup>,因此脂质动员成为主要途径,也在更大程度上导致了NEB。围产期脂质动员的增强对糖异生相关基因表达的影响大于对脂代谢相关基因表达的影响,表明肝糖代谢对肝脂状态和围产期脂质动员的依赖性更强<sup>[20]</sup>。围产期动员的身体储备有储存在肝脏和肌肉组织中的糖原和蛋白质,但主要是储存在脂肪组织中的甘油三酯<sup>[21]</sup>。能量可以从储存的脂肪组织中获取,增加血液中脂肪酸的浓度,从而使奶牛易患酮症和脂肪肝等代谢障碍性疾病<sup>[32]</sup>。Kuhla等<sup>[21]</sup>报道,从泌乳期开始,奶牛采食含有过瘤胃脂肪的饲料会对能量摄入、葡萄糖和胰岛素浓度产生类似的负面影响。就酮症和脂肪肝的发

展风险而言,在分娩前后身体脂肪的大量动员亦是如此。

### 3.3 影响机体健康和免疫

围产期奶牛乳腺对葡萄糖的大量需求可能会降低体内其他组织可获得的葡萄糖含量,包括与产后免疫相关的组织。而围产期奶牛极易处于应激状态,此时激活免疫细胞消耗的葡萄糖显著增加<sup>[14]</sup>,而围产期奶牛氧化应激的发展又被认为是导致功能失调性炎症反应的一个重要因素<sup>[33]</sup>。免疫细胞利用自由基依赖于外源性葡萄糖和细胞内糖原的摄取,以获得吞噬和杀灭微生物所需的能量<sup>[34]</sup>,但是围产期奶牛代谢旺盛,自由基水平往往过高,引发机体氧化应激。活性氧(reactive oxygen species, ROS)是细胞正常代谢的产物,在动物细胞对细胞内外环境条件变化的信号通路传导中起重要作用。氧化应激被定义为ROS的生成与抗氧化防御系统之间的不平衡<sup>[35]</sup>。在持续的环境胁迫下,ROS修饰与细胞膜相关的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA),导致氧化脂质的生物合成,因此过量ROS蓄积进一步增强脂质过氧化,进而促进机体的炎症反应,持续的炎症反应导致生物体免疫功能障碍<sup>[36]</sup>。在缺氧条件下,活性氮(reactive nitrogen species, RNS)也可通过诱导过量的脂质过氧化作用进一步产生其他活性代谢物,破坏蛋白质和脂类等重要生物大分子。这些分子的修饰会损伤细胞结构和功能,导致机体的免疫功能障碍,促进炎症反应,并增加发生突变的风险<sup>[37]</sup>。

## 4 围产期葡萄糖代谢失衡的诊断

奶牛葡萄糖代谢失衡,处于NEB状态。同时必定伴随着机体各项代谢异常变化,其中脂质动员对肝脏造成巨大的影响。目前多用血液中NEFA和 $\beta$ -羟丁酸(BHBA)含量作为诊断指标,也在生产中广泛应用于急性症状诊断。随着研究的不断深入和科技的发展,研究者尝试从减小检测应激的角度出发,采用更先进的技术检测更加有效的代谢指标来诊断或预测围产期的早期代谢异常。

### 4.1 乳中脂蛋白(FPR)

FPR主要用于围产期葡萄糖代谢失衡的诊断,也可用于诊断奶牛的多种代谢性疾病。最佳的FPR已经被确定为1.2~1.4。FPR低于1.1表

示亚急性瘤胃酸中毒, FPR 可用于早期亚临床酮病 (subclinical ketosis, SCK) 诊断, FPR 高于 1.33 可能意味着 SCK<sup>[38]</sup>。此外, FPR 还可用于检验饲料添加剂的补充效果, Đurić 等<sup>[39]</sup>研究了在奶牛饲料中补充天然沸石的效果, 长期使用天然沸石改善了瘤胃发酵, 从而降低了血液中 BHBA 和乙酰乙酸的含量, 并使 FPR 趋于正常, 从而缓解了 NEB 状态。

#### 4.2 甘油磷酸胆碱 (GPC) 含量及 GPC/磷酸胆碱 (PC)

葡萄糖代谢异常降低奶牛泌乳性能, 乳腺可获得的乳合成底物受限, 直观地反映出机体的代谢状态, 牛奶是一种稳定可用的生物流体, 乳中 GPC 含量和 GPC/PC 允许以更小的应激诊断奶牛健康和代谢稳定状态。GPC 和 PC 是磷脂代谢途径的一部分, 活跃在身体的众多组织中, 包括乳腺组织<sup>[40]</sup>。在整个哺乳期, 乳中高 GPC 含量反映了奶牛乳腺组织葡萄糖供应充足, 同时还与较低的酮病发病率有关。在哺乳的第 1 个月, GPC/PC 超过 2.5 表明乳腺葡萄糖摄取充足, 并且发生酮症的风险非常低, 并已在奶牛的不同品种和不同哺乳期得到验证<sup>[41]</sup>。

#### 4.3 自动化健康监测系统 (automated health-monitoring system, AHMS)

奶牛疾病的传统诊断手段本身易对奶牛造成应激和创伤, 从而有加重患病奶牛病情的风险<sup>[42]</sup>。AHMS 结合奶牛反刍时间和运动量可识别分娩后奶牛代谢和消化障碍情况, 包括由围产期葡萄糖代谢失衡引发的酮病、真胃移位等<sup>[6]</sup>。此系统传感器产生的数据可以单独分析用于监测, 也可以与传统的健康监测系统结合共同用于识别存在健康障碍的奶牛<sup>[43]</sup>。与妊娠早期奶牛相比, AHMS 对妊娠后期奶牛具有更好的监测效果<sup>[8]</sup>。因此, AHMS 可以成为识别葡萄糖代谢、脂质代谢等营养素代谢异常疾病及乳腺炎和子宫炎的有力工具<sup>[6,8-9]</sup>。

#### 4.4 肝功能指数 (liver function index, LFI)

虽然代谢组学分析能够通过代谢物的角度更早、更精确地检测到围产期奶牛的代谢状况, 但由于成本较高并没有被常规采用。相比之下, 使用几种血液生物标记物 (即白蛋白、胆固醇和胆红素) 浓度变化的综合指数如 LFI, 来评估围产期奶牛的代谢健康, 有助于加快解决奶牛场的管理和

营养问题。LFI 作为一个综合指数, 基于与合成肝脏特异性血浆蛋白 (白蛋白)、肝/肠脂蛋白 (胆固醇) 和清除血红素分解代谢产物 (胆红素) 直接相关的变量, 为评估围产期肝脏疾病的表现提供了一种工具<sup>[44]</sup>。研究发现, 低 LFI 与高炎症反应相关。围产后期白细胞介素-6 (IL-6) 在低 LFI 奶牛血清中的浓度始终较高。血清 IL-6 含量升高与溶菌酶浓度降低有关, 促进外周单核细胞炎症反应<sup>[45]</sup>。研究发现, 对围产期补充蛋氨酸表现出更高的 LFI, 改善围产期奶牛代谢和炎症的变化, 而过瘤胃胆碱 (RPC) 并没有改善 LFI, 因此该项指标不仅可用于围产期代谢炎症反应的鉴定, 还可以评定饲料添加剂的补充效果<sup>[46]</sup>。先前工作的结果也已经证明了 LFI 评估围产期免疫和炎症状态以及代谢情况的适用性<sup>[44]</sup>。总之, LFI 和 LFI 相关参数可以用来识别奶牛围产期葡萄糖等营养素代谢异常, 降低病情加剧风险。

### 5 围产期奶牛葡萄糖代谢的营养调控

在众多围产期奶牛管理措施中, 动物营养调控技术是最普遍和有效的。卢德勋<sup>[47-48]</sup>在《系统动物营养学导论》中提出饲料优化设计技术主要通过饲料营养平衡技术和特殊营养调控剂使用的手段对动物营养系统进行调控。实施一个营养素平衡且具有营养调控功能的围产奶牛饲料能够帮助缓解奶牛分娩前后由葡萄糖代谢失衡引发的多种代谢紊乱, 改善动物的生产和福利。本文重点综述了特殊营养调控剂的使用。

#### 5.1 饲料营养平衡的调控

为符合围产期奶牛的生理需求, 饲料营养物质设计和配合以及饲料种类和营养水平的调整对奶牛生产具有重要意义。饲料营养物质平衡是动物科学饲养的基础, 也是调控进入奶牛体内营养素平衡的基础<sup>[49-51]</sup>。与高淀粉饲料相比, 围产后期奶牛采食低淀粉饲料可引发更明显的 NEB 和炎症反应, 并诱导肝脏中与炎症和糖异生相关的基因上调<sup>[52]</sup>。同时, 围产前期补充可发酵碳水化合物可以增加瘤胃上皮吸收挥发性脂肪酸的能力, 使微生物种群适应泌乳饲料, 并通过增加肝糖原含量减少脂肪分解<sup>[53]</sup>。而在另一项研究中发现, 与高纤维饲料喂养的动物相比, 低纤维饲料喂养的动物血清胰岛素浓度长时间较高可能导致 DMI 下降得更明显<sup>[54]</sup>。围产前期饲料蛋白质水

的增加可改善初产奶牛产后的干物质摄入量,但会减少经产奶牛产前的干物质摄入量<sup>[55]</sup>,因此初产奶牛饲料蛋白质水平应高于经产奶牛<sup>[48]</sup>。

与自由采食相比,围产前期饲料能量供应的减少限制了体脂的积累,从而限制了围产后期的体脂动员,控制能量摄入有助于围产期的过渡<sup>[50]</sup>。在围产前期进食高能饲料可延长多形核白细胞的寿命,引发非致病性炎症。随着免疫细胞的激活和循环时间的延长,过量饲喂奶牛可能会经历一定程度的慢性炎症反应<sup>[49]</sup>。人们普遍认为,产犊时的高体况评分(>3.5)会导致产后体脂过度动员,从而增加患酮症和脂肪肝等代谢性疾病的风险<sup>[51]</sup>。因此,科学搭配饲料及合理调整能量浓度避免在干奶期和围产前期摄入过量能量,也是防止围产后期机体代谢紊乱的重要策略。

## 5.2 特殊营养调控剂的使用

### 5.2.1 过瘤胃营养调控剂

缓解围产期奶牛葡萄糖代谢失衡以及 NEB 最常见的方法是通过增加饲料中淀粉等碳水化合物的含量来增加能量水平。然而,这一策略可能对瘤胃发酵产生负面影响,增加亚急性瘤胃酸中毒的发生风险。从理论上讲,将饲料的消化部位从瘤胃转移到小肠是一种有效的策略<sup>[56]</sup>。

葡萄糖是身体组织维持基本功能和泌乳过程中乳合成所需的关键营养素,过瘤胃葡萄糖 (PRG) 可以作为小肠可吸收的直接葡萄糖源。每天补充 200 g RPG 能够提高围产期奶牛 DMI<sup>[57]</sup> 和产奶量,提高机体葡萄糖代谢,缓解围产期 NEB 导致的不良影响<sup>[56,58]</sup>。但 NEFA 浓度升高可能损害围产期奶牛的肝脏功能<sup>[56]</sup>。此外,补充 RPG 还能够促进空肠内免疫相关有益菌梭菌属 XI V 子集的定植<sup>[58]</sup>,并促进回肠上皮代谢和改善回肠的免疫稳态<sup>[59]</sup>。此外,RPG 促进分娩后奶牛子宫内膜细胞的增殖,有利于子宫的恢复<sup>[57]</sup>。因此,围产期补充 RPG 能够有效改善葡萄糖代谢失衡,并能改善 NEB 状态,促进后肠免疫稳态及子宫复旧。

蛋氨酸被认为是泌乳性能的限制氨基酸,胆碱促进肝内脂肪酸的输出。据报道,补充 RPC 可降低围产期奶牛肝脏总胆固醇沉积,降低血浆 BHBA 和 NEFA 浓度,改善肝脏健康状况<sup>[60]</sup>。RPC 和过瘤胃蛋氨酸 (RPM) 均可通过增加分娩后 DMI 和调节肝脏脂质代谢促进能量平衡,改善产后泌乳性能,降低肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和

IL-6 含量,并且对围产后期奶牛更有效<sup>[61]</sup>。向围产期奶牛补充 RPC 还增加了产后 7 d 血浆钙含量<sup>[60]</sup>,从而降低了亚临床低钙血症的患病率<sup>[62-64]</sup>。因此,围产期蛋氨酸和胆碱的补充缓解了肝脏脂质及其代谢物的蓄积,提高了 DMI,增加了葡萄糖摄入量,从而达到调控葡萄糖代谢和改善能量状态的目的。

### 5.2.2 促丙酸生成类调控剂

通过不同的喂养策略可以增加能量供应,包括饲喂更多的可发酵碳水化合物来源,产前补充丙酸钙、甘油和莫能菌素等<sup>[53,65-66]</sup>。分娩前补充可发酵碳水化合物可以增加瘤胃上皮吸收挥发性脂肪酸的能力,使微生物种群适应泌乳饲料,并通过增加肝脏的糖原来减少脂肪分解<sup>[53]</sup>。丙酸钙的补充既可作为葡萄糖合成的前体物,也能够提供必需的钙,提高产奶量的同时降低葡萄糖代谢失衡和低血钙的发病率<sup>[65]</sup>。莫能菌素通过改变挥发性脂肪酸的产量,使之更接近丙酸盐的产量,提高丙酸生产葡萄糖的效率和降低机体组织中葡萄糖的氧化来改善围产奶牛的能量状态<sup>[66]</sup>。上述几种物质的补充,通过增加瘤胃中丙酸盐的产量,进而通过糖异生作用增加对葡萄糖的利用。

### 5.2.3 矿物质类调控剂

围产期补充矿物质对奶牛的代谢也有改善作用。在围产期和泌乳早期饲料中补充铬提高了奶生产奶量,并通过降低 NEFA 或 BHBA 的血液循环浓度来改善能量代谢<sup>[67]</sup>。钴的补充能够通过葡萄糖代谢调节发挥作用,丁硫磷和氰钴胺的联合使用有助于糖异生作用,增加了泌乳早期奶牛乳腺对葡萄糖的摄取,增加产奶量<sup>[68]</sup>。此外,斜发沸石也能够降低荷斯坦奶牛泌乳早期血清 BHBA 浓度和 FPR<sup>[39]</sup>。

### 5.2.4 维生素类调控剂

生物素属于 B 族维生素,即维生素 B<sub>7</sub>,是丙酰辅酶 A 羧化酶和丙酮酸羧化酶的辅因子,因此可能在中间代谢环节调节糖异生。植物精油具有刺激瘤胃丙酸发酵的潜力<sup>[63]</sup>。植物精油和生物素联合应用可以预防产后体重下降,并且与酮症发生率的降低相关,在围产后期的添加效果优于莫能菌素<sup>[63]</sup>。叶酸属于 B 族维生素,即维生素 B<sub>9</sub>,通过改变葡萄糖在乳腺或其他组织中的代谢活动来降低葡萄糖衍生乳糖的合成,与维生素 B<sub>12</sub> 联合补充增加葡萄糖的供应,降低肝脏内脂质浓度,改善

奶牛的能量分配<sup>[64]</sup>。Agrawal 等<sup>[49]</sup>针对二者所引起的葡萄糖供应增加是否与胰岛素对代谢的影响有关进行了探究,发现维生素的补充增强了胰岛素的敏感性。上述研究表明,叶酸与维生素 B<sub>12</sub> 的联合补充通过葡萄糖和胰岛素代谢介导改变奶牛在泌乳早期的能量分配。

## 6 小 结

围产期奶牛葡萄糖代谢失衡引起机体呈现 NEB 状态,是围产期奶牛的一个重要特征,也是高产奶牛正常的适应机制。能量和其他养分摄入的变化以及分娩时的激素环境被认为是葡萄糖代谢失衡的主要决定因素,围产期的内分泌变化、脂肪动员、机体氧化应激导致炎症反应及免疫功能障碍是此时期奶牛疾病多发的重要驱动力。有效的监测手段及诊断指标的分析能够尽早发现代谢异常奶牛,利于疾病的及时防治。饲料优化设计技术在奶牛生产中占据重要地位,针对围产期奶牛代谢障碍问题,通过饲料配方的调整以及营养调控剂的使用能够提供奶牛以最小的应激获取机体所需营养素,有效调节机体代谢,保障奶牛围产期健康。

## 参考文献:

- [ 1 ] DRACKLEY J K. ADSA foundation scholar award. Biology of dairy cows during the transition period: the final frontier? [ J ]. *Journal of Dairy Science*, 1999, 82 ( 11 ): 2259–2273.
- [ 2 ] BERTICS S J, GRUMMER R R, CADORNIGAVALINO C, et al. Effect of prepartum dry matter intake on liver triglyceride concentration and early lactation [ J ]. *Journal of Dairy Science*, 1992, 75 ( 7 ): 1914–1922.
- [ 3 ] BELL A W. Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation [ J ]. *Journal of Animal Science*, 1995, 73 ( 9 ): 2804–2819.
- [ 4 ] 刘春海, 韩建林, 陶春卫. 浅析奶牛产后葡萄糖代谢失衡理论 [ J ]. *中国奶牛*, 2017 ( 1 ): 8–12.
- [ 5 ] KAWASHIMA C, MUNAKATA M, SHIMIZU T, et al. Relationship between the degree of insulin resistance during late gestation and postpartum performance in dairy cows and factors that affect growth and metabolic status of their calves [ J ]. *Journal of Veterinary Medical Science*, 2016, 78 ( 5 ): 739–745.
- [ 6 ] STANGAFERRO M L, WIJMA R, CAIXETA L S, et al. Use of rumination and activity monitoring for the identification of dairy cows with health disorders: part I. Metabolic and digestive disorders [ J ]. *Journal of Dairy Science*, 2016, 99 ( 9 ): 7395–7410.
- [ 7 ] LUO Z Z, SHEN L H, JIANG J, et al. Plasma metabolite changes in dairy cows during parturition identified using untargeted metabolomics [ J ]. *Journal of Dairy Science*, 2019, 102 ( 5 ): 4639–4650.
- [ 8 ] STANGAFERRO M L, WIJMA R, CAIXETA L S, et al. Use of rumination and activity monitoring for the identification of dairy cows with health disorders: part III. Metritis [ J ]. *Journal of Dairy Science*, 2016, 99 ( 9 ): 7422–7433.
- [ 9 ] STANGAFERRO M L, WIJMA R, CAIXETA L S, et al. Use of rumination and activity monitoring for the identification of dairy cows with health disorders: part II. Mastitis [ J ]. *Journal of Dairy Science*, 2016, 99 ( 9 ): 7411–7421.
- [ 10 ] LEBLANC S J, LISSEMORE K D, KELTON D F, et al. Major advances in disease prevention in dairy cattle [ J ]. *Journal of Dairy Science*, 2006, 89 ( 4 ): 1267–1279.
- [ 11 ] GROSS J, VAN DORLAND H A, BRUCKMAIER R M, et al. Performance and metabolic profile of dairy cows during a lactational and deliberately induced negative energy balance with subsequent realimentation [ J ]. *Journal of Dairy Science*, 2011, 94 ( 4 ): 1820–1830.
- [ 12 ] DRACKLEY J K, OVERTON T R, DOUGLAS G N. Adaptations of glucose and long-chain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during the periparturient period [ J ]. *Journal of Dairy Science*, 2001, 84 ( Suppl. 1 ): E100–E112.
- [ 13 ] ANNISON E F, LINZELL J L. The oxidation and utilization of glucose and acetate by the mammary gland of the goat in relation to their over-all metabolism and to milk formation [ J ]. *The Journal of Physiology*, 1964, 175 ( 3 ): 372–385.
- [ 14 ] CALDER P C, DIMITRIADIS G, NEWSHOLME P. Glucose metabolism in lymphoid and inflammatory cells and tissues [ J ]. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2007, 10 ( 4 ): 531–540.
- [ 15 ] KVIDERA S K, HORST E A, ABUJAMIEH M, et al. Glucose requirements of an activated immune system in lactating Holstein cows [ J ]. *Journal of Dairy Science*, 2017, 100 ( 3 ): 2360–2374.

- [16] SEAL C J, REYNOLDS C K. Nutritional implications of gastrointestinal and liver metabolism in ruminants [J]. *Nutrition Research Reviews*, 1993, 6(1): 185–208.
- [17] ASCHENBACH J R, KRISTENSEN N B, DONKIN S S, et al. Gluconeogenesis in dairy cows: the secret of making sweet milk from sour dough [J]. *IUBMB Life*, 2010, 62(12): 869–877.
- [18] BENSON J A, REYNOLDS C K, AIKMAN P C, et al. Effects of abomasal vegetable oil infusion on splanchnic nutrient metabolism in lactating dairy cows [J]. *Journal of Dairy Science*, 2002, 85(7): 1804–1814.
- [19] AMARAL D M, VEENHUIZEN J J, DRACKLEY J K, et al. Metabolism of propionate, glucose, and carbon dioxide as affected by exogenous glucose in dairy cows at energy equilibrium [J]. *Journal of Dairy Science*, 1990, 73(5): 1244–1254.
- [20] WEBER C, HAMETNER C, TUCHSCHERER A, et al. Hepatic gene expression involved in glucose and lipid metabolism in transition cows: effects of fat mobilization during early lactation in relation to milk performance and metabolic changes [J]. *Journal of Dairy Science*, 2013, 96(9): 5670–5681.
- [21] KUHLA B, METGES C C, HAMMON H M. Endogenous and dietary lipids influencing feed intake and energy metabolism of periparturient dairy cows [J]. *Domestic Animal Endocrinology*, 2016, 56 (Suppl. 1): S2–S10.
- [22] WEBER C, HAMETNER C, TUCHSCHERER A, et al. Variation in fat mobilization during early lactation differently affects feed intake, body condition, and lipid and glucose metabolism in high-yielding dairy cows [J]. *Journal of Dairy Science*, 2013, 96(1): 165–180.
- [23] GAO W W, DU X L, LEI L, et al. NEFA-induced ROS impaired insulin signalling through the JNK and p38MAPK pathways in non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2018, 22(7): 3408–3422.
- [24] DE KOSTER J, HOSTENS M, VAN EETVELDE M, et al. Insulin response of the glucose and fatty acid metabolism in dry dairy cows across a range of body condition scores [J]. *Journal of Dairy Science*, 2015, 98(7): 4580–4592.
- [25] 李永, 于志鹏, 姚军虎, 等. 改善高产奶牛泌乳初期能量供应的综合调控措施 [J]. *动物营养学报*, 2020, 32(3): 1047–1055.
- [26] DE KOSTER J D, OPSOMER G. Insulin resistance in dairy cows [J]. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 2013, 29(2): 299–322.
- [27] LUCY M C, BUTLER S T, GARVERICK H A. Endocrine and metabolic mechanisms linking postpartum glucose with early embryonic and foetal development in dairy cows [J]. *Animal*, 2014, 8 Suppl. 1: 82–90.
- [28] GIESY S L, YOON B, CURRIE W B, et al. Adiponectin deficit during the precarious glucose economy of early lactation in dairy cows [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(12): 5834–5844.
- [29] WEBER C, SCHÄFF C T, KAUTZSCH U, et al. Insulin-dependent glucose metabolism in dairy cows with variable fat mobilization around calving [J]. *Journal of Dairy Science*, 2016, 99(8): 6665–6679.
- [30] SALIN S, VANHATALO A, ELO K, et al. Effects of dietary energy allowance and decline in dry matter intake during the dry period on responses to glucose and insulin in transition dairy cows [J]. *Journal of Dairy Science*, 2017, 100(7): 5266–5280.
- [31] KARIS P, JAAKSON H, LING K, et al. Body condition and insulin resistance interactions with periparturient gene expression in adipose tissue and lipid metabolism in dairy cows [J]. *Journal of Dairy Science*, 2020, 103(4): 3708–3718.
- [32] OSPINA P A, NYDAM D V, STOKOL T, et al. Association between the proportion of sampled transition cows with increased nonesterified fatty acids and  $\beta$ -hydroxybutyrate and disease incidence, pregnancy rate, and milk production at the herd level [J]. *Journal of Dairy Science*, 2010, 93(8): 3595–3601.
- [33] OSORIO J S, TREVISI E, JI P, et al. Biomarkers of inflammation, metabolism, and oxidative stress in blood, liver, and milk reveal a better immunometabolic status in periparturient cows supplemented with Smartamine M or MetaSmart [J]. *Journal of Dairy Science*, 2014, 97(12): 7437–7450.
- [34] BORREGAARD N, HERLIN T. Energy metabolism of human neutrophils during phagocytosis [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 1982, 70(3): 550–557.
- [35] HALLIWELL B. Biochemistry of oxidative stress [J]. *Biochemical Society Transactions*, 2007, 35(5): 1147–1150.
- [36] LENG X L, KINNUN J J, CAVAZOS A T, et al. All n-3 PUFA are not the same: MD simulations reveal differences in membrane organization for EPA, DHA and DPA [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*:

- Biomembranes, 2018, 1860(5):1125-1134.
- [37] RAPHAEL W, SORDILLO L. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammation: the role of phospholipid biosynthesis [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2013, 14(10):21167-21188.
- [38] KROGH M A, TOFT N, ENEVOLDSEN C. Latent class evaluation of a milk test, a urine test, and the fat-to-protein percentage ratio in milk to diagnose ketosis in dairy cows [J]. *Journal of Dairy Science*, 2011, 94(5):2360-2367.
- [39] ĐURIČIĆ D, LJUBIĆ B B, VINCE S, et al. Effects of dietary clinoptilolite supplementation on  $\beta$ -hydroxybutyrate serum level and milk fat to protein ratio during early lactation in Holstein-Friesian cows [J]. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2020, 292:109766.
- [40] HOLMES-MCNARY M Q, CHENG W L, MAR M H, et al. Choline and choline esters in human and rat milk and in infant formulas [J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1996, 64(4):572-576.
- [41] KLEIN M S, BUTTCHEREIT N, MIEMCZYK S P, et al. NMR metabolomic analysis of dairy cows reveals milk glycerophosphocholine to phosphocholine ratio as prognostic biomarker for risk of ketosis [J]. *Journal of Proteome Research*, 2011, 11(2):1373-1381.
- [42] MCART J A A, NYDAM D V, OVERTON M W. Hyperketonemia in early lactation dairy cattle: a deterministic estimate of component and total cost per case [J]. *Journal of Dairy Science*, 2015, 98(3):2043-2054.
- [43] LUKAS J M, RENEAU J K, WALLACE R L, et al. A study of methods for evaluating the success of the transition period in early-lactation dairy cows [J]. *Journal of Dairy Science*, 2015, 98(1):250-262.
- [44] ZHOU Z, LOOR J J, PICCIOLI-CAPELLI F, et al. Circulating amino acids in blood plasma during the periparturient period in dairy cows with different liver functionality index [J]. *Journal of Dairy Science*, 2016, 99(3):2257-2267.
- [45] TREVISI E, AMADORI M, COGROSSI S, et al. Metabolic stress and inflammatory response in high-yielding, periparturient dairy cows [J]. *Research in Veterinary Science*, 2012, 93(2):695-704.
- [46] ZHOU Z, TREVISI E, LUCHINI D N, et al. Differences in liver functionality indexes in periparturient dairy cows fed rumen-protected methionine or choline are associated with performance, oxidative stress status, and plasma amino acid profiles [J]. *Journal of Dairy Science*, 2017, 100(8):6720-6732.
- [47] 卢德勋. 系统动物营养学的进展和展望 [J]. *饲料工业*, 2013, 34(1):2-8.
- [48] 卢德勋. 系统动物营养学导论 [M]. 北京: 中国农业出版社, 2004:5-328.
- [49] AGRAWAL A, KHAN M J, GRAUGNARD D E, et al. Prepartal energy intake alters blood polymorphonuclear leukocyte transcriptome during the periparturient period in holstein cows [J]. *Bioinformatics and Biology Insights*, 2017, 11:1177932217704667.
- [50] JANOVICK N A, DRACKLEY J K. Prepartum dietary management of energy intake affects postpartum intake and lactation performance by primiparous and multiparous Holstein cows [J]. *Journal of Dairy Science*, 2010, 93(7):3086-3102.
- [51] ROCHE J R, MEIER S, HEISER A, et al. Effects of precalving body condition score and prepartum feeding level on production, reproduction, and health parameters in pasture-based transition dairy cows [J]. *Journal of Dairy Science*, 2015, 98(10):7164-7182.
- [52] ALBORNOZ R I, SORDILLO L M, CONTRERAS G A, et al. Diet starch concentration and starch fermentability affect markers of inflammatory response and oxidant status in dairy cows during the early postpartum period [J]. *Journal of Dairy Science*, 2020, 103(1):352-367.
- [53] BANNINK A, GERRITS W J J, FRANCE J, et al. Variation in rumen fermentation and the rumen wall during the transition period in dairy cows [J]. *Animal Feed Science and Technology*, 2012, 172(1/2):80-94.
- [54] INGVAERTSEN K L, ANDERSEN J B. Integration of metabolism and intake regulation: a review focusing on periparturient animals [J]. *Journal of Dairy Science*, 2000, 83(7):1573-1597.
- [55] HUSNAIN A, SANTOS J E P. Meta-analysis of the effects of prepartum dietary protein on performance of dairy cows [J]. *Journal of Dairy Science*, 2019, 102(11):9791-9813.
- [56] LI X P, TAN Z L, JIAO J Z, et al. Supplementation with fat-coated rumen-protected glucose during the transition period enhances milk production and influences blood biochemical parameters of liver function and inflammation in dairy cows [J]. *Animal Feed Science and Technology*, 2019, 252:92-102.
- [57] WANG Y, HAN X F, TAN Z F, et al. Rumen-protected glucose stimulates the insulin-like growth factor

- system and mTOR/AKT pathway in the endometrium of early postpartum dairy cows[J]. *Animals*, 2020, 10(2):357-372.
- [58] 张小丽,吴建,韩雪峰,等.过瘤胃葡萄糖对围产期奶牛空肠微生物群落和黏膜代谢及免疫相关基因表达的影响[J]. *动物营养学报*, 2019, 31(7):3143-3155.
- [59] ZHANG X L, WU J, HAN X F, et al. Effects of rumen-protected glucose on ileal microbiota and genes involved in ileal epithelial metabolism and immune homeostasis in transition dairy cows[J]. *Animal Feed Science and Technology*, 2019, 254:114199.
- [60] ZENOBI M G, GARDINAL R, ZUNIGA J E, et al. Effects of supplementation with ruminally protected choline on performance of multiparous Holstein cows did not depend upon prepartum caloric intake[J]. *Journal of Dairy Science*, 2017, 101(2):1088-1110.
- [61] SUN F F, CAO Y C, CAI C J, et al. Regulation of nutritional metabolism in transition dairy cows: energy homeostasis and health in response to post-ruminal choline and methionine[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8):e0160659.
- [62] BOLLATTI J M, ZENOBI M G, ARTUSSO N A, et al. Effects of rumen-protected choline on the inflammatory and metabolic status and health of dairy cows during the transition period[J]. *Journal of Dairy Science*, 2019, 103(5):4192-4205.
- [63] HAUSMANN J, DEINER C, IMMIG I, et al. Effects of combined supplementation with plant bioactive lipid compounds and biotin on ruminal fermentation, body condition and energy metabolism in transition dairy cows[J]. *Animal Feed Science and Technology*, 2017, 225:27-37.
- [64] DUPLESSIS M, LAPIERRE H, OUATTARA B, et al. Whole-body propionate and glucose metabolism of multiparous dairy cows receiving folic acid and vitamin B<sub>12</sub> supplements[J]. *Journal of Dairy Science*, 2017, 100(10):8578-8589.
- [65] MARTINS W D C, CUNHA S H M, BOSCARATO A G, et al. Calcium propionate increased milk parameters in Holstein cows[J]. *Acta Scientiae Veterinariae*, 2019, 47(1):112-114.
- [66] MARKANTONATOS X, VARGA G A. Effects of monensin on glucose metabolism in transition dairy cows[J]. *Journal of Dairy Science*, 2017, 100(11):9020-9035.
- [67] SADRI H, RAHMANI H R, KHORVASH M, et al. Chromium supplementation and substitution of barley grain with corn: effects on metabolite and hormonal responses in periparturient dairy cows[J]. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 2012, 96(2):220-227.
- [68] PEREIRA R A, SILVEIRA P A S, MONTAGNER P, et al. Effect of butaphosphan and cyanocobalamin on postpartum metabolism and milk production in dairy cows[J]. *Animal*, 2013, 7(7):1143-1147.

## Glucose Metabolism and Its Nutritional Regulation after Imbalance for Dairy Cows during Transition Period

WANG Yapin<sup>1</sup> ZHAO Yiguang<sup>1</sup> JIANG Linshu<sup>2</sup> XIONG Benhai<sup>1\*</sup>

(1. State Key Laboratory of Animal Nutrition, Institute of Animal Science, Chinese Academy of Agriculture Sciences, Beijing 100193, China; 2. Beijing Key Laboratory for Dairy Cow Nutrition, Beijing University of Agriculture, Beijing 102206, China)

**Abstract:** The transition period is an important period in the dairy cow's production cycle. During this period, the decrease in dry matter intake (DMI) cannot meet the increase in fetal development requirements in the pre-perinatal period and the energy requirements for lactation in the post-perinatal period, resulting in a negative energy balance (NEB). Metabolic imbalance of glucose is the fundamental cause of NEB during transition period. Therefore, this article described the importance of glucose during transition period, the source and distribution of glucose in transition cows, analyzed the impact of glucose metabolic imbalance on the body, and summarized the diagnostic indicators of metabolic imbalance and nutritional regulation during transition period, to effectively improve the body's energy balance and metabolic state for dairy cows during transition period. [*Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2020, 32(12):5556-5565]

**Key words:** transition period; dairy cows; glucose; negative energy balance; nutritional regulation

\* Corresponding author, professor, E-mail: xiongbenhai@caas.cn