

综述

嗜黏蛋白阿克曼菌在肠道相关疾病中作用的研究进展

蒋 怡¹, 江 平², 张明明¹, 房静远¹

1. 上海交通大学医学院附属仁济医院消化科, 上海市消化疾病研究所, 上海 200001; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科, 南京 210093

[摘要] 嗜黏蛋白阿克曼菌 (*Akkermansia muciniphila*, *A. muciniphila*) 是人类肠道中的常见共生菌之一, 可利用黏蛋白作为唯一的碳、氮来源, 在肠道内定植和生长。肠道稳态对于维持人体正常生理功能至关重要, 肠道功能发生紊乱与代谢疾病、免疫疾病、感染性疾病和肿瘤等的发生、发展密切相关。肠道微生物群是影响肠道健康的关键因素, 作为肠道微生物的一员, *A. muciniphila* 在肠道炎症、肠道肿瘤、受肠道紊乱影响的疾病 (如肝病、代谢性疾病等) 中的作用已被证实, 且作用机制亦逐渐被阐明, 被认为是一种很有前景的候选益生菌。该文针对 *A. muciniphila* 的特征、在肠道中的分布、与肠道相关疾病的关联及作用机制进行综述。

[关键词] 嗜黏蛋白阿克曼菌; 炎症; 肿瘤; 益生菌; 肠道菌群

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2022.10.016 **[中图分类号]** R574.4 **[文献标志码]** A

Research progress in the role of *Akkermansia muciniphila* in gut-related diseases

JIANG Yi¹, JIANG Ping², ZHANG Mingming¹, FANG Jingyuan¹

1. Shanghai Institute of Digestive Disease, Department of Gastroenterology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200001, China; 2. Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210093, China

[Abstract] *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*) is one of the normal gut symbionts using mucin as the sole source of carbon and nitrogen elements to maintain colonization and growth. Intestinal homeostasis is crucial for maintaining physiological functions. Intestinal dysfunction is closely related to the occurrence and development of metabolic diseases, immune diseases, infectious diseases and tumors. Gut microbiota is a key factor that influences the intestinal health. As a member of the gut microbes, *A. muciniphila* plays a convincing role in intestinal inflammation, intestinal tumor and other intestinal disorders involving diseases such as liver diseases and metabolic diseases. The mechanism is under exploration and revealed gradually. Hence, *A. muciniphila* is considered to be a promising candidate of probiotics. The characteristics of *A. muciniphila*, its distribution in the gut, its relationship with gut-related diseases and the mechanism are reviewed.

[Key words] *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*); inflammation; tumor; probiotics; gut microbiota

肠道微生物群主要由细菌组成, 也包括古细菌、病毒、真菌和原生生物等^[1]。肠道微生物群在促进食物消化及吸收、训练宿主免疫力、调节肠道内分泌功能、传导神经信号等多个方面发挥了重要作用^[1]。研究^[2]显示, 出生方式和喂养方式塑造了婴儿肠道的微生物群, 且该菌群在儿童时期随环境暴露趋于稳

定。嗜黏蛋白阿克曼菌 (*Akkermansia muciniphila*, *A. muciniphila*) 是人类肠道中的常见共生菌之一, 驻留在靠近肠黏膜的黏液层, 在盲肠中含量最为丰富。相关研究^[3]发现, 其在健康婴儿和成人的肠道中普遍存在, 占从生命早期便定植于肠道的微生物总量的1%~4%。在人类和小鼠肠道中, *A. muciniphila* 的丰

[基金项目] 国家自然科学基金 (81970487)。

[作者简介] 蒋 怡 (1996—), 女, 硕士生; 电子信箱: jiangyi1501@163.com。

[通信作者] 房静远, 电子信箱: jingyuanfang@sjtu.edu.cn。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81970487)。

[Corresponding Author] FANG Jingyuan, E-mail: jingyuanfang@sjtu.edu.cn。

[网络首发] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20221017.1210.004.html> (2022-10-17 18:27:42)。



度改变已被证明与许多疾病相关,其主要聚焦于肠道疾病和一些受肠道紊乱影响的疾病(如肝病、代谢性疾病等)方面。基于此,本文就 *A. muciniphila* 的特征、分布及在调节宿主肠道稳态中的作用和机制进行综述。

1 *A. muciniphila* 的特征及分布

A. muciniphila 属于疣微菌门 (Verrucomicrobia), 是一种厌氧的革兰阴性菌, 呈椭圆形, 不形成内生孢子。2004年, 荷兰瓦格宁根大学微生物学实验室在寻找人类肠道中降解黏蛋白 (mucin, MUC) 的细菌时首次分离得到 *A. muciniphila*^[4]; 他们将粪便菌群在以 MUC 为唯一碳、氮来源的培养基中进行厌氧培养, 分离得到了优势菌株 MucT, 并通过 16s rRNA 测序确定了 MucT 的基因序列; 经过比对后发现, MucT 与先前测序得到但未进行分离培养的结肠内细菌 HuCA18、HuCC13^[5] 和 L10-6^[6] 的基因序列有 99% 的同源性。*A. muciniphila* 是疣微菌门在人类肠道中的第 1 个成员和唯一代表^[7], 针对其的荧光原位杂交和实时荧光定量 PCR 的检测显示, 该细菌能够在婴儿出生后 1 年内稳定地定植于肠道, 且其在肠道中定植的丰度可达健康成人水平, 在步入老年后该丰度会随时间的推移逐渐降低^[3,8]。此外, 据报道称 *A. muciniphila* 存在于人乳中^[9], 因此母乳可作为一种载体将其从母亲转移到婴儿, 这也解释了为何新生儿胃肠道中即有该细菌的存在。

在禁食状态下, 肠道内 *A. muciniphila* 的相对丰度较高^[10], 这是由于其可通过降解肠道黏液层的 MUC 来维持自身所需营养的供给, 并竞争性抑制其他能够降解 MUC 的细菌所致^[11]。通过 MUC 发酵, 该细菌可释放游离的硫酸盐并产生短链脂肪酸 (short-chain fatty acid, SCFA)。对 *A. muciniphila* 基因组的测序和注释结果显示, 其含有 1 组降解 MUC 的酶, 包括糖基水解酶、蛋白酶、硫酸酯酶和唾液酸酶^[12]。

2 *A. muciniphila* 与肠道相关疾病的关联

2.1 *A. muciniphila* 与肠道炎症

在所有肠道疾病中, 有关肠道炎症与

A. muciniphila 的研究报道较为多见, 但该细菌在其中是发挥促炎还是抑炎作用目前尚无定论。部分研究显示, *A. muciniphila* 可发挥抑制肠炎的作用。与健康人群相比, 溃疡性结肠炎患者肠道内 *A. muciniphila* 的丰度降低, 且较低的丰度与较高的炎症评分及黏液层中较低的硫酸化 MUC 的含量相关^[13-14]。在应用粪便菌群移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 治疗难治性溃疡性结肠炎时发现, 其疗效受供体微生物群组成的影响, 其中疗效较好的患者所移植的粪便中含有更多的 *A. muciniphila*^[15]。另有研究^[16]显示, 克罗恩病患者肠道中的 *A. muciniphila* 较健康对照者有大幅降低, 且与其他黏膜相关细菌的含量呈负相关。预防性使用 *A. muciniphila* 给小鼠灌胃可抑制葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 诱导的肠炎发生, 小鼠组织和血清中的肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)、IL-6、IL-12A、巨噬细胞炎性蛋白 1 α (macrophage inflammatory protein 1 α , MIP-1 α)、粒细胞集落刺激因子等炎症细胞因子和趋化因子的水平均有降低^[17]。除了完整的菌体之外, *A. muciniphila* 的一些菌体成分及其分泌物也与肠炎的发生相关。在由 DSS 诱导的肠炎小鼠粪便中, 嗜黏蛋白阿克曼菌细胞外囊泡 (*Akkermansia muciniphila* extracellular vesicle, AmEV) 显著减少, 用 AmEV 体外处理结肠上皮细胞可减少促炎因子 IL-6 的产生, 且给小鼠口服 AmEV 可缓解体质量减轻、结肠长度变短、肠壁炎症细胞浸润等的肠炎表型^[18]。同时, *A. muciniphila* 的细胞外膜蛋白质组也发挥着调控肠炎的作用: Amuc_1100 是一种相对分子质量为 32 000 的外膜蛋白, 其编码基因位于编码菌毛的基因簇上, 该蛋白可有效减少 DSS 诱导的肠炎小鼠结肠中巨噬细胞和 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞的浸润, 从而减缓肠炎的表现和进程^[19]。此外, *A. muciniphila* 也可引起肠炎小鼠其他肠道微生物群的变化, 如瘤胃球菌科 (Ruminococcaceae) 和理研菌科 (Rikenellaceae) 的丰度上升, 并与炎症细胞因子和其他损伤因子的含量呈负相关; 且既往研究^[17]显示, 瘤胃球菌科和理研菌科在炎症性肠病患者的肠道中丰度较低。因此, 以上结果均证实 *A. muciniphila* 具有抑制肠炎的作用。

但目前, 也有部分研究提示 *A. muciniphila* 可能

发挥促进肠炎的作用。在单纯使用DSS诱导的肠炎小鼠肠道中观察发现, *A. muciniphila* 的丰度有所上升^[20], 且其相对丰度与小鼠的组织病理学受损和结肠炎症程度呈正相关^[21]。除了DSS诱导的肠炎模型以外, *A. muciniphila* 还可促进其他小鼠模型的肠炎进展。给鼠伤寒沙门菌感染的小鼠灌胃 *A. muciniphila* 发现, 其肠黏膜中杯状细胞减少, MUC 含量下降, 从而促进了鼠伤寒沙门菌的入侵, 加重了肠炎进展^[22]。*A. muciniphila* 也能够促进 *Il10*^{-/-} 小鼠自发性结肠炎, 这一过程受到核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 6 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor, NLRP6) 的调控, 即 NLRP6 可抑制 *A. muciniphila* 的定植从而缓解肠炎^[23]。除此之外, *A. muciniphila* 细胞膜磷脂的主要成分磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE) 中的一种 a15: 0-i15: 0 PE 可上调促炎因子 TNF- α 、IL-6 的表达, 也可能发挥促进肠炎进展的作用^[24]。

关于 *A. muciniphila* 在肠炎中发挥作用不一的原因, 经分析我们总结出可能的几个方面。首先, 该细菌完整菌体发挥的作用, 与其代谢产物、外膜蛋白、细胞外囊泡成分单独发挥的作用并不一致; 其次, 该细菌与其他肠道微生物互相影响, 不同的肠道微生物组成和含量为 *A. muciniphila* 提供了不同的作用环境; 第三, 在基因背景不同、诱导因素不同的小鼠肠道内, *A. muciniphila* 的作用也不相同。

2.2 *A. muciniphila* 与肠道肿瘤

来自 2 个独立临床队列和 GMrepo 数据集的数据显示, 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 患者的 *A. muciniphila* 丰度有显著降低^[25]。多项研究^[26]表明, 肠道菌群参与肠道肿瘤发生发展的多个环节, 其中 *A. muciniphila* 也从多个方面参与了对肠道肿瘤的抑制作用。目前, 较引人关注的研究成果是 *A. muciniphila* 可促进免疫检查点抑制剂的疗效。2018 年的一项研究^[27] 分析了免疫检查点抑制剂的治疗效果与肿瘤患者肠道菌群之间的关系, 结果显示对程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1) 抗体治疗有应答的患者的肠道中 *A. muciniphila* 水平更高。该研究还发现, 将免疫疗法有应答的患者的粪便微生物群移植到无菌荷瘤小鼠肠道内, 可改善 PD-1 抗体

的疗效; 将免疫疗法无应答的患者的粪便微生物群移植到无菌荷瘤小鼠肠道内, 则未观察到以上现象。同时, 该研究显示, 给小鼠单独灌胃 *A. muciniphila* 可促进 CCR9⁺CXCR3⁺CD4⁺ T 淋巴细胞向小鼠肿瘤的募集, 也可促进 PD-1 抗体的疗效。此外, *A. muciniphila* 还可增强免疫杀伤细胞的杀伤功能。研究^[19]显示, 经巴氏灭菌法处理的 *A. muciniphila* 和 Amuc_1100 可通过促进 CD8⁺ T 细胞增殖并增强其细胞毒性来抑制氧化偶氮甲烷/葡聚糖硫酸钠 (azoxymethane/dextran sulfate sodium, AOM/DSS) 诱导的结肠炎相关结直肠癌 (colitis-associated colorectal cancer, CAC)。有研究显示, *A. muciniphila* 可增强化学治疗 (化疗) 效果。FOLFOX (奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙) 是临床上结肠癌治疗的一线化疗方案, *A. muciniphila* 在 FOLFOX 治疗的患者肠道中的丰度有显著增加, 其水平与疗效呈正相关, 且进一步的研究证实该细菌的定植可显著增强 FOLFOX 的抗癌功效^[28]。*A. muciniphila* 还可以直接抑制肿瘤生长, 研究^[25]显示给小鼠灌胃 *A. muciniphila* 可抑制 *Apc*^{Mtn/+} 小鼠的结直肠肿瘤发生, 也可抑制 HCT116、CT26 裸鼠皮下移植瘤的生长。

2.3 *A. muciniphila* 与受肠道紊乱影响的疾病

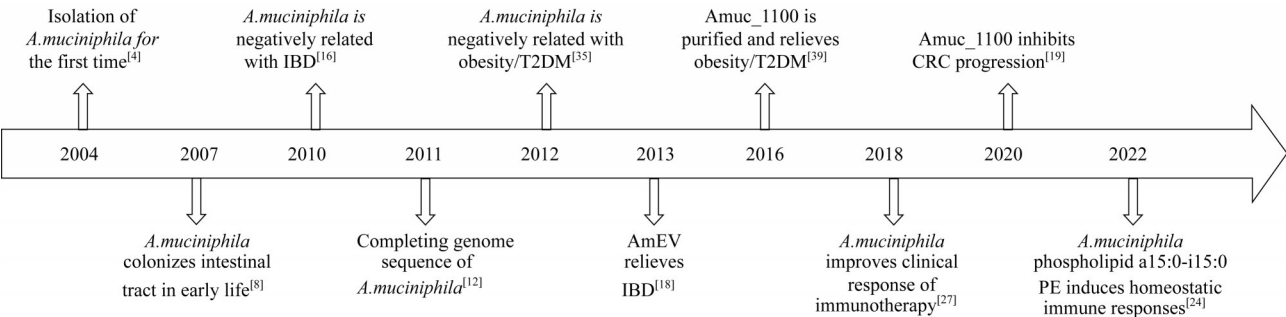
肠道及其微生物与肝脏之间存在的双向调节关系, 称为肠-肝轴。许多肝脏疾病都伴随着肠道菌群改变和肠道屏障通透性增加, 且慢性肝炎、脂肪肝、肝硬化患者均有不同程度的肠道菌群失调^[29]。酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 是全球肝脏相关死亡的最常见病因, *A. muciniphila* 对 ALD 具有保护作用。较健康人群而言, ALD 患者的粪便中 *A. muciniphila* 含量较低^[30]。且该研究发现, 在小鼠饮食中添加乙醇会导致小鼠肠道内的 *A. muciniphila* 丰度降低, 而预防性给予小鼠灌胃 *A. muciniphila* 可降低血清内毒素水平, 减轻肝脏脂肪变性和中性粒细胞浸润, 从而防止 ALD 的发生; 若给已发生 ALD 的小鼠灌胃 *A. muciniphila*, 也可缓解 ALD 的进展。*A. muciniphila* 还可缓解免疫介导的肝损伤, 预防性给予小鼠管饲 *A. muciniphila* 可改善刀豆素 A (concanavalin A, Con A) 诱导的肝损伤。这是由于 ConA 主要通过促进促炎细胞因子的分泌介导肝损伤, 而 *A. muciniphila* 可降低促炎细胞因子和趋化因子的

水平、抑制肝细胞凋亡，从而缓解肝损伤的进展^[31]。

肠道作为营养物质吸收的场所，发挥着调控机体代谢的重要功能，而肠道菌群的失衡也会促进多种代谢疾病的发生与发展^[32]。研究显示，*A. muciniphila*在肠道内的丰度与小鼠和人类的体质量成反比^[33-35]；与糖耐量正常的受试者相比，糖尿病前期和2型糖尿病受试者肠道中*A. muciniphila*丰度较低^[36]，粪便中含有的AmEV更少^[37]。肠道内*A. muciniphila*丰度较高的受试者的空腹血糖、血浆三酰甘油和体脂分布等指标都更为健康；在限制热量摄入6周后，丰度较高的受试者相较于丰度较低的受试者的限制热量摄入的效果更好，且胰岛素敏感性标志物等临床参数的改善更加明显^[38]。同时，*A. muciniphila*的外膜蛋白

Amuc_1100也被证实可提高小鼠的葡萄糖耐量，改善胰岛素抵抗^[39]。此外，有研究显示，患者体内高水平的*A. muciniphila*有助于提高二甲双胍的疗效^[32]；而用二甲双胍治疗高脂饮食诱导的肥胖小鼠后，其体内的*A. muciniphila*丰度有显著增加^[40]。

综上所述，自*A. muciniphila*首次被分离后，与其相关的研究备受学者们的关注，如可在生命早期定植于肠道，参与多种肠道相关疾病的发生、进展，且其发挥作用的成分也逐渐被明确，包括菌体、细菌外膜成分和细胞外囊泡中的成分等。现就针对该细菌研究的关键节点及该细菌与其成分等在疾病中发挥的作用总结如图1、表1。



Note: IBD—inflammatory bowel disease.

图1 *A. muciniphila*的研究历程

Fig 1 Research process of *A. muciniphila*

表1 *A. muciniphila*及其菌体成分或分泌物在不同疾病中发挥的作用

Tab 1 Effect of *A. muciniphila* and its components or secretion on different diseases

Disease	Mouse model	Determinant	Effect (+/-)
Colitis	DSS induced colitis	Bacteria	-/+ ^[17, 20]
		AmEV	- ^[18]
		Amuc_1100	- ^[19]
Colitis	<i>Salmonella typhimurium</i> -infected colitis	Bacteria	+ ^[22]
Colitis	<i>Il10</i> ^{-/-} mice spontaneous colitis	Bacteria	+ ^[23]
CAC	AOM/DSS induced CAC	Amuc_1100	- ^[19]
CRC	<i>Apc</i> ^{Min/+} mice spontaneous CRC	Bacteria	- ^[25]
CRC	HCT116/CT26 subcutaneously transplantation tumor	Bacteria	- ^[25]
ALD	Alcohol induced ALD	Bacteria	- ^[30]
Liver injury	ConA induced liver injury	Bacteria	- ^[31]
		Bacteria	- ^[33]
Obesity/T2DM	High-fat diet induced obesity/T2DM	Bacteria	- ^[33]
		Amuc_1100	- ^[39]

Note: "+" means aggravate; "-" means relieve; T2DM—type 2 diabetes mellitus.

3 *A. muciniphila*在肠道相关疾病中的作用机制

目前,针对*A. muciniphila*对宿主肠道的作用机制大致可从以下3个方面进行阐述。

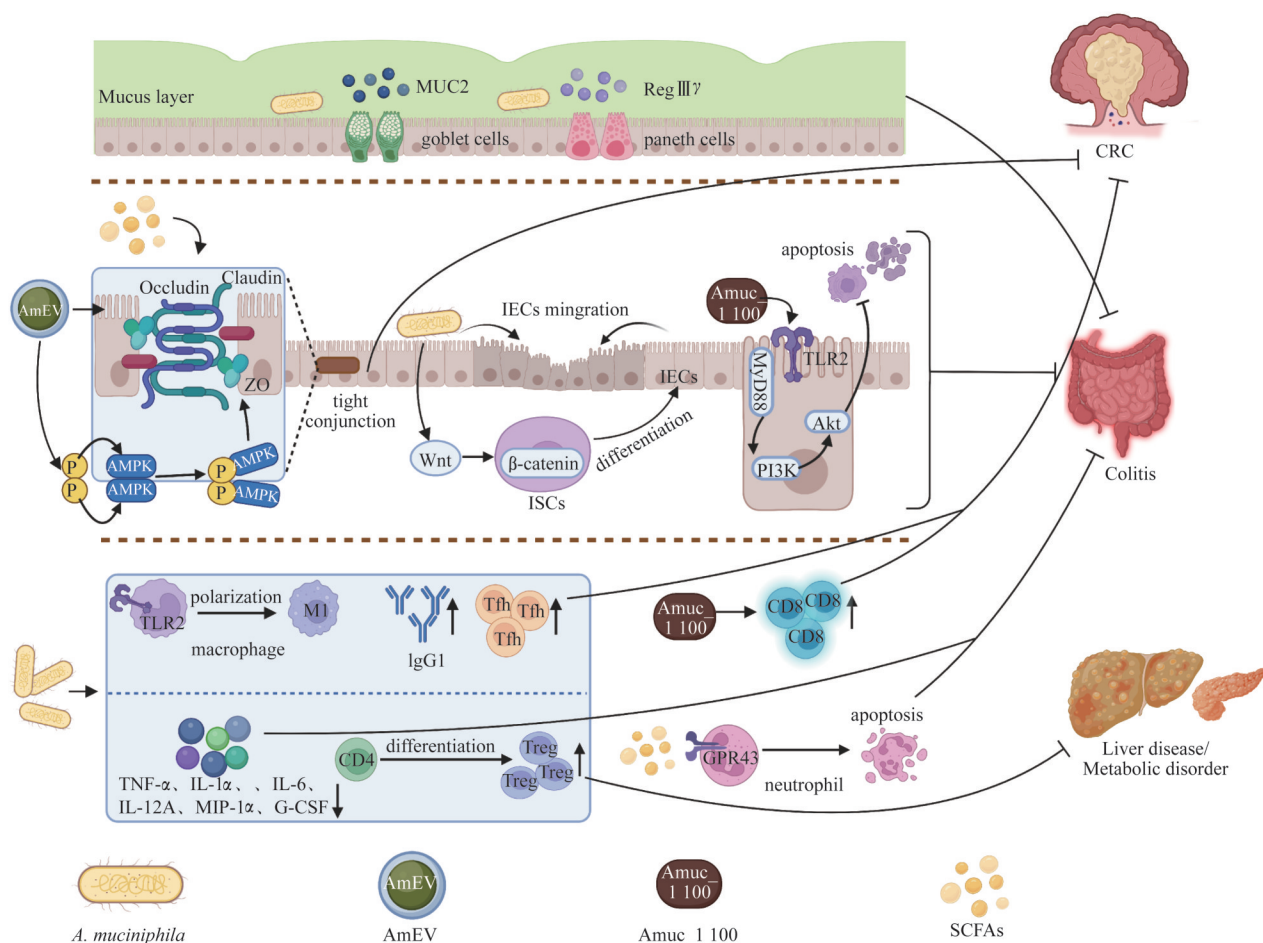
第一方面,*A. muciniphila*可增强肠道的化学屏障和机械屏障。肠道的化学屏障和机械屏障主要由黏液层和肠上皮细胞层来维持。肠腔表面有一层富含各种MUC的黏液,其可形成水合凝胶覆盖于黏膜表面,以防止有害物质入侵。相关研究显示,*A. muciniphila*可增加产生MUC2的杯状细胞的数量,使黏液层增厚^[40-43];可促进肠黏膜潘氏细胞产生抑菌因子——胰岛再生源蛋白Ⅲ γ (regenerating islet-derived protein Ⅲ γ , Reg Ⅲ γ),杀伤黏液层的有害菌^[33];可直接黏附于肠上皮细胞,增加该细胞的跨上皮电阻,以增强肠上皮完整性^[44];可刺激损伤部位附近肠上皮细胞的增殖和迁移,促进受损黏膜的修复^[45]。除此之外,*A. muciniphila*也可上调肠上皮细胞的干性。有研究发现,隐窝基底柱状细胞是肠道中的主要干细胞群,具有产生肠上皮细胞所有谱系的能力^[46],而*A. muciniphila*可激活Wnt/ β -Catenin信号通路,以驱动隐窝干细胞的增殖和分化^[43]。同时,上皮细胞之间的紧密连接也是肠道屏障的重要环节。紧密连接依赖于一种多蛋白复合物,主要由闭合蛋白(occludin)、紧密连接蛋白(claudin)和闭锁小带蛋白(znula occluden, ZO)组装而成。在给予*A. muciniphila*灌胃后,载脂蛋白E基因被敲除的小鼠的肠黏膜中occludin和ZO-1的表达有所增加^[42],由酒精引起的claudin 3和occludin的减少也被逆转^[30]。

第二方面,*A. muciniphila*可增强肠道的免疫屏障。*A. muciniphila*定植于无菌小鼠后,对小鼠的肠道黏膜组织进行转录组测序,结果显示*A. muciniphila*的定植改变了黏膜基因的表达谱,上调了参与免疫反应(如抗原提呈过程、T/B细胞受体的组成、白细胞渗出过程、补体和凝血级联反应等)的基因表达^[47]。在各种T细胞亚群中,调节性T细胞(regulatory cells, Treg)在适应性免疫反应及慢性炎症相关的先天免疫反应中发挥了关键作用。*A. muciniphila*可促进小鼠体内CD4⁺T细胞向Treg细胞分化,增加Treg的绝对数量和占CD4⁺T细胞的百分比,提升小鼠的葡

萄糖耐量并缓解脂肪炎症^[41]。*A. muciniphila*作用于巨噬细胞表面的Toll样受体2(Toll like receptor 2, TLR2),可激活核因子 κ B,活化NLRP3,诱导巨噬细胞M1型极化,从而抑制肠癌进展^[25]。*A. muciniphila*还可促进免疫球蛋白G1(immunoglobulin G1, IgG1)的产生,诱导抗原特异性滤泡辅助性T细胞(follicular helper T cell, Tfh)反应,而上述2个过程均参与了B细胞介导的体液免疫^[48]。

第三方面,除了菌体以外,*A. muciniphila*的产物和组成成分也可以单独作用于肠道。*A. muciniphila*代谢产物主要是SCFA,其作用受体是G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPR)。与野生型小鼠相比,*Gpr43*^{-/-}小鼠对DSS更加敏感,炎症细胞因子IL-18、IL-22和IL-6等的表达更高,炎症细胞浸润和组织损伤更为严重;给该2种小鼠补充乙酸盐后,野生型小鼠肠炎有所缓解,而*Gpr43*^{-/-}小鼠则没有,其原因是SCFA作用于中性粒细胞上的GPR43,使中性粒细胞中产生了强大的钙离子流,继而诱导该细胞凋亡,缓解炎症进展^[49]。在AOM/DSS诱导的肠癌小鼠模型和*APC*^{Min/+}小鼠自发的肠癌模型中发现,敲除*GPR43*后小鼠肠癌的发生率更高,其肠上皮occludin的表达较低,肠道屏障功能受损^[50]。AmEV也能够通过上调occludin、ZO和claudin-5的表达,加强细胞间的紧密连接。除了直接上调上述紧密连接蛋白的表达外,AmEV还可以促进腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)磷酸化使其活化,活化的AMPK可参与肠上皮细胞之间的紧密连接,并维持其稳定^[37]。Amuc_1434是AmEV中的一种蛋白质,其可降解MUC2,抑制高表达MUC2的结直肠癌细胞LS174T的增殖,并增加LS174T细胞中线粒体活性氧水平,从而促进细胞凋亡^[51]。此外,*A. muciniphila*外膜蛋白Amuc_1100可激活TLR2,活化的TLR2可通过髓样分化因子(myeloid differentiation factor 88, MyD88)增强由磷脂酰肌3激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)通路介导的肠上皮细胞的抗凋亡能力^[52]。

综上所述,*A. muciniphila*能够分别从黏液层、肠上皮细胞层和黏膜固有层这3个肠道层次调节肠道的屏障功能,具体机制见图2。



Note: IEC—intestinal epithelial cell; ISC—intestinal stem cell; G-CSF—granulocyte colony stimulating factor; GPR43—G protein-coupled receptor 43.

图2 *A. muciniphila*在肠道相关疾病中的作用机制

Fig 2 Mechanisms of *A. muciniphila* in gut-related diseases

4 总结与展望

综上,有关*A. muciniphila*的研究结果显示,该细菌在肠道内的定植与肠道稳态的维持密切相关,其能够在多种肠道疾病及受肠道紊乱影响的疾病的发生、进展、治疗等过程中发挥作用,且相关作用机制主要集中在调控肠道屏障功能和调节免疫这2个方面。值得一提的是,目前关于*A. muciniphila*的细胞外囊泡和细菌外膜组分的研究日趋丰富和深入,这些单一的组分相较于复杂的*A. muciniphila*而言,对人体的作用更加稳定,或具有更高的应用价值。后续,关于*A. muciniphila*的研究或可从深度、宽度方面继续拓展:①可探究该细菌在其他疾病中发挥的作用。近年来关于脑-肠轴、肺-肠轴的研究不断涌现,肠道稳态与其他系统疾病之间的关联也逐渐备受关注,*A. muciniphila*对肠道稳态的调节作用或可间接影响消化系统之外的其他系统。②可继续对*A. muciniphila*

的细胞外囊泡和细菌外膜组分进行深入探究,并对其发挥重要作用的部分进行提取和利用;或探究该细菌在其他免疫反应中的作用。总之,作为一种潜在的益生菌,*A. muciniphila*在肠道中定植稳定、作用广泛,且已有许多证据表明其在肠道相关疾病中具有积极效应。如能够进一步对其应用安全性进行评估,或针对该细菌中的有效成分设计给药方式,将会为*A. muciniphila*后续被开发为益生菌制剂奠定基础,也可为以*A. muciniphila*为靶点进行肠道相关疾病的干预提供帮助。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

房静远、张明明参与了文章选题设计和写作指导,蒋怡、江平参

与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The topic selection and writing instruction were performed by FANG Jingyuan and ZHANG Mingming. The manuscript was drafted and revised by JIANG Yi and JIANG Ping. All the authors have read the

last version of paper and consented for submission.

- Received: 2022-05-07
- Accepted: 2022-08-28
- Published online: 2022-10-17

参 · 考 · 文 · 献

- [1] LYNCH S V, PEDERSEN O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(24): 2369-2379.
- [2] JAKOBSSON H E, ABRAHAMSSON T R, JENMALM M C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section[J]. *Gut*, 2014, 63(4): 559-566.
- [3] DERRIEN M, COLLADO M C, BEN-AMOR K, et al. The Mucin degrader *Akkermansia muciniphila* is an abundant resident of the human intestinal tract[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2008, 74(5): 1646-1648.
- [4] DERRIEN M, VAUGHAN E E, PLUGGE C M, et al. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium[J]. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2004, 54(Pt 5): 1469-1476.
- [5] HOLD G L, PRYDE S E, RUSSELL V J, et al. Assessment of microbial diversity in human colonic samples by 16S rDNA sequence analysis[J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2002, 39(1): 33-39.
- [6] SALZMAN N H, DE JONG H, PATERSON Y, et al. Analysis of 16S libraries of mouse gastrointestinal microflora reveals a large new group of mouse intestinal bacteria[J]. *Microbiology (Reading)*, 2002, 148(Pt 11): 3651-3660.
- [7] DERRIEN M, VAN PASSEL M W, VAN DE BOVENKAMP J H, et al. Mucin-bacterial interactions in the human oral cavity and digestive tract[J]. *Gut Microbes*, 2010, 1(4): 254-268.
- [8] COLLADO M C, DERRIEN M, ISOLAURI E, et al. Intestinal integrity and *Akkermansia muciniphila*, a mucin-degrading member of the intestinal microbiota present in infants, adults, and the elderly[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2007, 73(23): 7767-7770.
- [9] COLLADO M C, ISOLAURI E, LAITINEN K, et al. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(4): 894-899.
- [10] SONOYAMA K, FUJIWARA R, TAKEMURA N, et al. Response of gut microbiota to fasting and hibernation in Syrian hamsters[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2009, 75(20): 6451-6456.
- [11] BELZER C, DE VOS W M. Microbes inside: from diversity to function: the case of *Akkermansia*[J]. *ISME J*, 2012, 6(8): 1449-1458.
- [12] VAN PASSEL M W J, KANT R, ZOETENDAL E G, et al. The genome of *Akkermansia muciniphila*, a dedicated intestinal mucin degrader, and its use in exploring intestinal metagenomes[J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e16876.
- [13] BAJER L, KVERKA M, KOSTOVCIK M, et al. Distinct gut microbiota profiles in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(25): 4548-4558.
- [14] EARLEY H, LENNON G, BALFE Á, et al. The abundance of *Akkermansia muciniphila* and its relationship with sulphated colonic mucins in health and ulcerative colitis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 15683.
- [15] KUMP P, WURM P, GRÖCHENIG H P, et al. The taxonomic composition of the donor intestinal microbiota is a major factor influencing the efficacy of faecal microbiota transplantation in therapy refractory ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(1): 67-77.
- [16] PNG C W, LINDÉN S K, GILSHENAN K S, et al. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment *in vitro* utilization of mucin by other bacteria[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(11): 2420-2428.
- [17] BIAN X Y, WU W R, YANG L Y, et al. Administration of *Akkermansia muciniphila* ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 2259.
- [18] KANG C S, BAN M, CHOI E J, et al. Extracellular vesicles derived from gut microbiota, especially *Akkermansia muciniphila*, protect the progression of dextran sulfate sodium-induced colitis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76520.
- [19] WANG L J, TANG L, FENG Y M, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurised bacterium blunts colitis associated tumourigenesis by modulation of CD8⁺ T cells in mice[J]. *Gut*, 2020, 69(11): 1988-1997.
- [20] HÅKANSSON Å, TORMO-BADIA N, BARIDI A, et al. Immunological alteration and changes of gut microbiota after dextran sulfate sodium (DSS) administration in mice[J]. *Clin Exp Med*, 2015, 15(1): 107-120.
- [21] CASTRO-MEJÍA J, JAKESEVIC M, KRYCH Ł, et al. Treatment with a monoclonal anti-IL-12p40 antibody induces substantial gut microbiota changes in an experimental colitis model[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016: 4953120.
- [22] GANESH B P, KLOPFLEISCH R, LOH G, et al. Commensal *Akkermansia muciniphila* exacerbates gut inflammation in *Salmonella* Typhimurium-infected gnotobiotic mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74963.
- [23] SEREGIN S S, GOLOVCHENKO N, SCHAF B, et al. NLRP6 protects *Il10*^{-/-} mice from colitis by limiting colonization of *Akkermansia muciniphila*[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(4): 733-745.
- [24] BAE M, CASSILLY C D, LIU X, et al. *Akkermansia muciniphila* phospholipid induces homeostatic immune responses[J]. *Nature*, 2022, 608(7921): 168-173.
- [25] FAN L N, XU C C, GE Q W, et al. *A. muciniphila* suppresses colorectal tumorigenesis by inducing TLR2/NLRP3-mediated M1-like TAMs[J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(10): 1111-1124.
- [26] COLLINS D, HOGAN A M, WINTER D C. Microbial and viral pathogens in colorectal cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(5): 504-512.
- [27] ROUTY B, LE CHATELIER E, DEROSA L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 91-97.
- [28] HOU X Y, ZHANG P, DU H Z, et al. *Akkermansia muciniphila* potentiates the antitumor efficacy of FOLFOX in colon cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 725583.
- [29] MILOSEVIC I, VUJOVIC A, BARAC A, et al. Gut-liver axis, gut microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: a review of the literature[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 395.
- [30] GRANDER C, ADOLPH T E, WIESER V, et al. Recovery of ethanol-induced *Akkermansia muciniphila* depletion ameliorates alcoholic liver disease[J]. *Gut*, 2018, 67(5): 891-901.
- [31] WU W R, LV L X, SHI D, et al. Protective effect of *Akkermansia muciniphila* against immune-mediated liver injury in a mouse model[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1804.
- [32] FAN Y, PEDERSEN O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(1): 55-71.
- [33] EVERARD A, BELZER C, GEURTS L, et al. Cross-talk between



- Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(22): 9066-9071.
- [34] SANTACRUZ A, COLLADO M C, GARCÍA-VALDÉS L, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women[J]. *Br J Nutr*, 2010, 104(1): 83-92.
- [35] KARLSSON C L J, ONNERFÄLT J, XU J, et al. The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2012, 20(11): 2257-2261.
- [36] ZHANG X Y, SHEN D Q, FANG Z W, et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71108.
- [37] CHELAKKOT C, CHOI Y, KIM D K, et al. *Akkermansia muciniphila*-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(2): e450.
- [38] DAO M C, EVERARD A, ARON-WISNEWSKY J, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology[J]. *Gut*, 2016, 65(3): 426-436.
- [39] PLOVIER H, EVERARD A, DRUART C, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice[J]. *Nat Med*, 2017, 23(1): 107-113.
- [40] LEE H, KO G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2014, 80(19): 5935-5943.
- [41] SHIN N R, LEE J C, LEE H Y, et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice[J]. *Gut*, 2014, 63(5): 727-735.
- [42] LI J, LIN S Q, VANHOUTTE P M, et al. *Akkermansia muciniphila* protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in *ApoE*^{-/-} mice[J]. *Circulation*, 2016, 133(24): 2434-2446.
- [43] ZHU L D, LU X X, LIU L, et al. *Akkermansia muciniphila* protects intestinal mucosa from damage caused by *S. pullorum* by initiating proliferation of intestinal epithelium[J]. *Vet Res*, 2020, 51(1): 34.
- [44] REUNANEN J, KAINULAINEN V, HUUSKONEN L, et al. *Akkermansia muciniphila* adheres to enterocytes and strengthens the integrity of the epithelial cell layer[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2015, 81(11): 3655-3662.
- [45] ALAM A, LEONI G, QUIROS M, et al. The microenvironment of injured murine gut elicits a local pro-restitutive microbiota[J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1: 15021.
- [46] GREGORIEFF A, PINTO D, BEGTHEL H, et al. Expression pattern of Wnt signaling components in the adult intestine[J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(2): 626-638.
- [47] DERRIEN M, VAN BAARLEN P, HOOVELD G, et al. Modulation of mucosal immune response, tolerance, and proliferation in mice colonized by the mucin-degrader *Akkermansia muciniphila*[J]. *Front Microbiol*, 2011, 2: 166.
- [48] ANSALDO E, SLAYDEN L C, CHING K L, et al. *Akkermansia muciniphila* induces intestinal adaptive immune responses during homeostasis[J]. *Science*, 2019, 364(6446): 1179-1184.
- [49] MASLOWSKI K M, VIEIRA A T, NG A, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43[J]. *Nature*, 2009, 461(7268): 1282-1286.
- [50] KIM M, FRIESEN L, PARK J, et al. Microbial metabolites, short-chain fatty acids, restrain tissue bacterial load, chronic inflammation, and associated cancer in the colon of mice[J]. *Eur J Immunol*, 2018, 48(7): 1235-1247.
- [51] MENG X, ZHANG J R, WU H, et al. *Akkermansia muciniphila* aspartic protease Amuc_1434* inhibits human colorectal cancer LS174T cell viability via TRAIL-mediated apoptosis pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3385.
- [52] CARIO E, GERKEN G, PODOLSKY D K. Toll-like receptor 2 controls mucosal inflammation by regulating epithelial barrier function[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(4): 1359-1374.

[本文编辑] 邢宇洋

