本文引用格式:朱贝贝,吴昊,朱小琴,等.嗜黏蛋白阿克曼菌在肠道稳态及肠道相关疾病中作用的研究进展[J].安徽医学,2024,45(2):244-248.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.02.023

· 综述 ·

嗜黏蛋白阿克曼菌在肠道稳态及肠道相关疾病中作用的研究进展

朱贝贝 吴昊 朱小琴 余保平

[摘要] 嗜黏蛋白阿克曼菌(*A.muciniphila*)是人类肠道重要的共生菌属之一。在肠道微生态系统中,以适当丰度定植的*A.muciniphila*与宿主的肠道屏障保护、代谢调节、适应性免疫反应密切相关。*A.muciniphila*的减少或缺乏与炎症性肠病、肠易激综合征、肠道肿瘤等多种疾病有关,补充一定量*A.muciniphila*菌有望成为治疗这些疾病的新途径。因此,该菌被认为是一种很有前途的“新一代明星益生菌”。

[关键词] 嗜黏蛋白阿克曼菌;益生菌;肠道稳态;代谢功能;免疫功能

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.02.023

肠易激综合征、炎症性肠病、肠道肿瘤等疾病现有的治疗手段欠佳。研究发现,肠道微生物群紊乱是这些疾病的重要致病因素之一,补充益生菌或粪菌移植则可能预防或治疗上述疾病^[1]。*A.muciniphila*是一种属于疣微菌门的益生菌,通过代谢黏蛋白、调节肠道黏液层,在管腔和上皮细胞之间的黏膜界面上发挥重要调节作用^[2]。多种肠道疾病患者肠黏膜的*A.muciniphila*定植水平较健康人群明显下降^[3]。目前相关的研究多聚焦于*A.muciniphila*与肠道疾病的相关性上,仍需要更多的研究来深入探讨其临床益处及作用机制。基于此,本文总结了*A.muciniphila*相关研究的最新发现,就*A.muciniphila*的特征、分布、调节宿主肠道稳态及在肠道疾病中的作用及机制进行综述。

1 *A.muciniphila*的发现及其生物学特性

2004年,荷兰瓦格宁根大学微生物实验室的Anton DL Akkermans博士首次从一名健康成人粪便中分离出了一株高度丰富的黏液降解菌株,并以*Akkermansia muciniphila*命名该细菌^[5]。*A.muciniphila*是疣微菌门在人类肠道中的第一个菌属,也是该门唯一的人体共生菌^[2]。它属于革兰氏阴性菌,外观呈椭圆形,由荚膜聚合物组成丝状结构,有菌毛但无鞭毛和芽孢。该细菌在靠近肠黏膜的黏液层中定植,可以在微需氧条件下生长,使它与肠道中其他严格厌氧菌竞争时具有优势^[2]。*A.muciniphila*喜好高pH值和高含量黏蛋白的环境,而在低pH值或低含量黏蛋白的肠道中,它的生长则受到抑制^[2]。

*A.muciniphila*广泛存在于人类和动物的胃肠道中,婴儿出生后一年内*A.muciniphila*便稳定地定植于肠道黏液层,并且丰度达到健康成人水平,约占肠道总菌群的3%~5%,老年后该细菌的丰度会随时间的推移而逐渐降低^[1]。*A.muciniphila*主要定

植在口腔、胰腺、胆道系统、小肠、阑尾和大肠中,其中在盲肠中有效定植最高,推测原因可能是由于大部分的黏蛋白在盲肠中产生^[2]。*A.muciniphila*将黏蛋白降解为碳、氮等能源,为宿主产生寡糖和短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFA),如乙酸盐和丙酸盐等,为肠上皮细胞提供能量和营养支持^[6]。在肠道中,*A.muciniphila*主要通过其菌毛、细胞外囊泡、黏蛋白降解酶(如Amuc_2109)、外膜蛋白(Amuc_1100)等活性成分,在宿主肠道中定植并发挥作用^[6]。此外,*A.muciniphila*还能利用菌毛定植在结肠黏膜层,参与调节宿主免疫反应与肠道屏障功能^[6]。

2 *A.muciniphila*在肠道稳态中的作用

2.1 *A.muciniphila*与肠黏膜屏障 文献表明*A.muciniphila*在维持肠屏障功能中发挥着重要作用:①*A.muciniphila*保护肠道黏液屏障。例如,*A.muciniphila*在肠的黏液层中定植,并参与黏蛋白的降解和合成^[6]。深入研究发现*A.muciniphila*口服给药可恢复结肠炎小鼠黏液层厚度,增加杯状细胞(主要合成和分泌黏蛋白)的数量,并增加黏蛋白2的表达^[7]。②*A.muciniphila*促进紧密连接蛋白的表达。在葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的小鼠结肠炎模型中,口服活的*A.muciniphila*可以促进肠道紧密连接蛋白(如Tjp1、ZO-2和Occludin)的表达^[8]。*A.muciniphila*的一些细胞成分,例如细胞外囊泡、Amuc_1100、Amuc_2109也被证明可以通过增加紧密连接蛋白及相关基因的表达改善肠道屏障^[3]。③*A.muciniphila*影响肠道生长速度,并在损伤后增加肠上皮细胞,甚至是肠干细胞的增殖^[9]。有研究表明,*A.muciniphila*刺激结肠伤口附近肠上皮细胞的增殖和迁移,并加速肠干细胞介导的上皮细胞发育^[9]。*A.muciniphila*还通过Wnt/ β -catenin信号通路,直接导致受损肠干细胞的恢复

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81770638)

作者单位:430060 湖北武汉 武汉大学人民医院消化内科(朱贝贝,朱小琴,余保平)

442000 湖北十堰 湖北医药学院附属太和医院影像科(吴昊)

通信作者:余保平, yubp62@163.com

和增殖^[10]。④ *A. muciniphila* 可以促进肠道中抗菌肽(包括 Lyz1、DefA 和 Reg3g)的基因表达来改善肠道屏障功能,并进一步调节其他微生物菌群^[11]。

综上,无论 *A. muciniphila* 以活的菌株还是巴氏灭菌形式,甚至是细胞外囊泡和 Amuc_1100 等活性成分,文献中所有的数据都表明该细菌通过各种形式作用于不同的信号分子来加强肠道屏障。尽管 *A. muciniphila* 是一种黏液降解菌,但事实上,这种细菌的存在使肠道产生了更多的黏液,导致黏膜层厚度增加,并产生与紧密连接相关的更多蛋白质,并刺激肠上皮更新,调节抗菌因子的表达增加肠道屏障功能。

2.2 *A. muciniphila* 与肠道代谢功能 近些年,*A. muciniphila* 诱导的代谢产物(如 SCFA 和色氨酸衍生物)对肠屏障的影响引起了广泛的关注。肠上皮细胞的能量和营养支持主要由 SCFA 提供,其中丁酸盐是主要的能量来源,SCFA 受体拮抗剂可减少上皮发育。一项研究表明,*A. muciniphila* 可促进 SCFA(包括乙酸、丙酸和丁酸)的分泌^[9]。*A. muciniphila* 的关键代谢产物 SCFA 是细胞外信号分子,它与相应受体结合激活第二信使,从而促进下游信号^[2]。例如,*A. muciniphila* 产生的丙酸盐与肠上皮细胞上的 G 蛋白偶联受体 43 结合,在宿主中触发信号转导级联反应^[2]。SCFA 还影响肠道免疫细胞,并通过多种炎症相关蛋白复合物调节免疫反应^[12]。例如,*A. muciniphila* 产生的丙酸盐调节 *A. muciniphila* 定殖小鼠的免疫应答,维持抗炎/促炎平衡^[12]。另一项研究发现,*A. muciniphila* 调节色氨酸代谢,激活肠道中的芳基羟受体,进一步发挥屏障保护作用^[13]。此外,*A. muciniphila* 促进胆汁酸盐的摄取,动物实验表明,*A. muciniphila* 可上调小鼠回肠中胆汁酸合成相关基因(如 ASBT、IBABP 和 OST β)的表达,可能有利于肠道微生物群结构的重塑^[14]。

另有研究表明,*A. muciniphila* 可能会增加肠道菌群多样性,有助于保持肠道微生物群的平衡,调节厚壁菌门和拟杆菌门比例的变化^[15]。可能是由于 *A. muciniphila* 在黏蛋白降解过程中诱导低聚糖和 SCFA 的产生^[16]。这些代谢产物可以刺激微生物群相互作用和宿主反应,例如低聚糖和乙酸盐刺激定植在黏液层附近的细菌的生长和代谢活动^[17-18]。因此,有理由推测 *A. muciniphila* 代谢产物可能与肠上皮细胞、免疫细胞、肠道其他微生物群相互作用形成复杂的网络,维持肠道代谢稳态。然而,目前研究有限,需要更多的实验来揭示这一复杂的关系网。

2.3 *A. muciniphila* 与肠道免疫功能 *A. muciniphila* 诱导了多种肠道免疫应答相关途径,参与趋化性和补体级联反应,以及部分先天性免疫应答,还促进了细胞粘附、B 细胞和 T 细胞的成熟,在维持肠道免疫稳态中具有重要作用。补充 *A. muciniphila* 可以降低 DSS 诱导结肠炎小鼠促炎细胞因子的表达,例如肿瘤坏死因子- α 、白介素 1 α 、白介素 6、白介素 12、巨噬细胞炎性蛋白 1 α 、粒细胞集落刺激因子和趋化因子 C-X-C 配体 1^[2-3]。研究人员还发现,*A. muciniphila* 调节巨噬细胞及其产生的炎性小体的表达,缓解肠道急性炎症^[19]。*A. muciniphila* 口服给药减少了结肠炎小鼠脾脏和肠系膜淋巴结中的 CD16/32 阳性巨噬细胞浸润^[19]。

此外,Derrien 等^[20]发现,在无菌小鼠中植入 *A. muciniphila* 后,宿主肠道组织中的 750 个基因表达发生了显著变化,其中的大多数基因在免疫反应中发挥作用,包括 T 细胞受体、B 细胞受

体、核因子 kB,因此调节抗炎免疫功能。报道称,巴氏杀菌的 *A. muciniphila* 和 Amuc_1100 都可以减少 CD8 细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)在结肠的浸润,从而缓解 CTL 介导细胞因子加重的结肠炎症^[19]。*A. muciniphila* 也与 Toll 样受体 4 表达呈正相关,并通过增加 ROR γ t+调节 T 细胞的比例来增强免疫反应,从而抑制 Toll 样受体 4 γ 诱导的小鼠结肠炎症^[21]。另一篇报道称,*A. muciniphila* 可以恢复 CD4 阳性 T 细胞中调节性 T 细胞(regulatory cells, Tregs)的百分比和数量,并预防小鼠结肠炎^[22]。*A. muciniphila* 还可以增加免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)的表达水平,尤其是在建立屏障功能中起重要作用的 B 细胞来源的 IgA^[20]。总而言之,*A. muciniphila* 对宿主的免疫系统有调节作用,其调节抗炎免疫功能的分子机制和 *A. muciniphila* 激活的靶点需要在未来进一步研究。

3 *A. muciniphila* 在消化道疾病中的作用

3.1 *A. muciniphila* 与肠易激综合征 许多研究强调,肠道微生物群平衡的显著破坏与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的病因有关^[23]。一项关于 IBS 患者微生物群组成分析的研究显示,与健康个体相比,便秘型 IBS 患者的 *A. muciniphila* 相对丰度增加,且与慢传输型便秘个体的高患病率有关^[24]。而与 IBS 不同的是,多数疾病例如炎症性肠病,*A. muciniphila* 的丰度明显低于健康人群^[25]。Presti 等通过分析炎症性肠病和 IBS 中 *A. muciniphila* 16S rRNA 基因的遗传多样性,推测特定的宿主因素以及与微生物群本身的其他物种的相互作用导致的遗传变异,可能有助于解释 *A. muciniphila* 在不同疾病间的丰度及作用差异^[26]。

A. muciniphila 在 IBS 中的作用及机制的研究正在逐步展开。Cruz-Aguliar 等认为 *A. muciniphila* 相对高丰度似乎是对机体有利的,该团队通过 IBS 患者粪便微生物群转移的临床队列研究表明,*A. muciniphila* 的相对丰度与疼痛减轻呈负相关,即含有相对高丰度的供体粪菌移植后受体患者的腹痛有所改善^[27]。有研究称 *A. muciniphila* 介导短链脂肪酸调节内脏伤害感受,降低健康人的内脏疼痛敏感性^[28]。该细菌还可以通过增加肠道内源性大麻素和抗菌肽的产生,或通过调节肠道神经肽(如胰高血糖素样肽 1 和 2)的内源性产生来增强小鼠的肠道黏膜屏障功能,而这些肽在 IBS 患者中下调。另有研究将便秘型 IBS 患者的 *A. muciniphila* 菌移植给 DSS 结肠炎小鼠,导致结肠炎的严重程度降低,且促炎细胞因子(干扰素 γ 、白介素 17、肿瘤坏死因子 α 、白介素 1 β 和诱导型一氧化氮合酶)的基因表达受到抑制^[27]。上述研究表明 *A. muciniphila* 参与介导了 IBS 患者肠道微生物群的抗炎作用。

3.2 *A. muciniphila* 与炎症性肠病 目前认为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD),包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(crohn's disease, CD),是遗传易感个体在尚未明确的环境因素对肠道微生物群的免疫反应过度,导致肠黏膜稳态失衡和组织损伤^[29]。研究显示,*A. muciniphila* 的数量减少与 IBD 的发展有关^[30]。与健康人群相比,UC 或 CD 患者无论是在临床活动期还是在缓解期,肠道中 *A. muciniphila* 均显著减少。Kump 等人在应用粪便菌群移植治疗难治性 UC 时发现,供体微生物群中高丰度的 *A. muciniphila* 似乎有利于粪便微生物群

移植的治疗反应^[31]。此外,在动物实验中,口服 *A. muciniphila* 可以缓解 DSS 诱导的小鼠结肠炎症^[32]。这些研究表明,*A. muciniphila* 在肠道中作为一种益生菌发挥保护作用,并可能抑制 IBD 的发生发展。

研究认为,*A. muciniphila* 可以通过改善结肠黏膜屏障损伤、重塑肠道菌群、调节炎症及免疫反应等维持 IBD 的肠道稳态^[15]。在 IBD 患者中观察到 *A. muciniphila* 菌丰度极低的同时其肠黏膜屏障功能减退^[25]。在 DSS 诱导的结肠炎小鼠模型中,*A. muciniphila* 的给药通过减轻肠道炎症指数及结肠壁炎症细胞浸润,并促进体内肠道微生物群的正常化^[33]。最近的研究表明 *A. muciniphila* 通过增加初始 T 淋巴细胞分化为 Tregs 减轻慢性结肠炎症^[30]。此外,Amuc_1100 膜蛋白通过减少结肠中巨噬细胞和 CTL 的浸润,减少了结肠炎症^[19]。然而少量研究发现 *A. muciniphila* 在肠道发挥促进肠炎的作用,其机制可能为 *A. muciniphila* 通过扰乱宿主肠道黏液稳态加剧伤寒沙门氏菌诱导的小鼠肠道炎症^[34-35]。此外,*A. muciniphila* 还促进白介素 10 基因敲除小鼠诱导的自发性结肠炎^[34]。因此,未来仍需要更广泛的研究来阐明 *A. muciniphila* 在 IBD 中的临床作用。

3.3 *A. muciniphila* 与肠道肿瘤 研究表明,*A. muciniphila* 从多个方面参与了对结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 的抑制作用^[30,36-37]。给小鼠灌胃 *A. muciniphila* 可抑制 Apc 基因突变小鼠 (易患 CRC 的小鼠) 的结直肠癌发生^[38]。CRC 小鼠口服 *A. muciniphila* 或其外膜蛋白后,降低了肿瘤淋巴结中 Tregs 细胞的数量,增加干扰素 γ 、白介素 2 的比例和血清中肿瘤坏死因子 α 的水平,促进了肿瘤消退^[30]。Amuc_1100 可通过诱导 CTL 细胞的激活,增加结肠癌细胞的死亡^[33]。来自 *A. muciniphila* 的另一种重组蛋白 Amuc_1434 通过激活肿瘤坏死因子相关细胞凋亡途径和线粒体凋亡途径,促进癌细胞的凋亡^[39]。此外,*A. muciniphila* 在增加癌症免疫治疗效果方面也具有积极作用。2018 年一篇发表在《Science》杂志上的文献报道了癌症患者口服 *A. muciniphila* 能够增强靶向 PD-1 免疫抑制剂的治疗效果,小鼠模型研究发现 *A. muciniphila* 主要通过增加 CCR1CXCR12CD9 T 淋巴细胞募集到肿瘤床中,以白细胞介素-3 依赖的方式恢复免疫治疗功效^[40]。另有研究表明,*A. muciniphila* 可减少细胞毒性 T 淋巴细胞和巨噬细胞表面 PD-1 与肿瘤细胞 PD-配体 1 的结合,促使更多 CTL 细胞识别并杀伤癌细胞,有效地增加机体抗癌的免疫作用^[41]。

尽管目前的大多数研究支持 *A. muciniphila* 的抗肿瘤作用,少量的研究认为,*A. muciniphila* 可能在特定的环境中促进 CRC 的发生。*A. muciniphila* 灌胃给易患 CRC 的 Apc 突变小鼠后增加了肿瘤数量^[42]。但斑疹伤寒沙门氏菌和 *A. muciniphila* 同时定植减少了 Apc 突变小鼠的肿瘤数量,这表明两种细菌之间的相互作用影响了肠道肿瘤发展^[42]。*A. muciniphila* 致病的真正原因和机制并不明确,所以它是否有促进 CRC 的作用存在着争议。因此,有必要深入研究讨论 *A. muciniphila* 在 CRC 中的作用及机制。

4 总结与展望

在过去十几年里,*A. muciniphila* 因与人类健康有着积极的关系而受到广泛关注。充分的证据表明 *A. muciniphila* 通过降解

肠道黏液层黏蛋白,正反馈刺激肠道黏液更新,维持人类和小鼠肠道机械屏障的完整性。此外,*A. muciniphila* 还参与调节炎症免疫、维持微生物群平衡以及协调宿主代谢。如今,*A. muciniphila* 已被认为是维持黏液完整性及肠道稳态的关键细菌。然而,大多数发现都是基于动物体内和体外研究,未来还需要广泛的临床试验来探究这种细菌的作用以及相关机制。因此,随着 *A. muciniphila* 的研究逐渐火热,进一步研究可能会让我们更好地了解这种细菌,将其作为一种新的肠道疾病治疗策略。

参考文献

- [1] CRYAN J F, O'RIORDAN K J, SANDHU K, et al. The gut microbiome in neurological disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(2):179-194.
- [2] GHOTASLOU R, NABIZADEH E, MEMAR M Y, et al. The metabolic, protective, and immune functions of *Akkermansia muciniphila*[J]. *Microbiol Res*, 2023, 266:127245.
- [3] ZHAO Q, YU J, HAO Y, et al. *Akkermansia muciniphila* plays critical roles in host health[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2023, 49(1):82-100.
- [4] CANI P D, DEPOMMIER C, DERRIEN M, et al. Author correction: *Akkermansia muciniphila*: paradigm for next-generation beneficial microorganisms[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 9(10):682.
- [5] 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(5):1469-1476.
- [6] LUO Y, LAN C, LI H, et al. Rational consideration of *Akkermansia muciniphila* targeting intestinal health: advantages and challenges[J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2022, 8(1):81.
- [7] KAŻMIERCZAK-SIEDLECKA K, SKONIECZNA-ŻYDECKA K, HUPP T, et al. Next-generation probiotics - do they open new therapeutic strategies for cancer patients? [J] *Gut Microbes*, 2022, 14(1):2035659.
- [8] 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.
- [9] KIM S, SHIN Y C, KIM T Y, et al. Mucin degrader *Akkermansia muciniphila* accelerates intestinal stem cell-mediated epithelial development[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1):1-20.
- [10] ZHU L, LU 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, 1(1):34.
- [11] WU W, LV L, SHI D, et al. protective effect of *Akkermansia muciniphila* against immune-mediated liver injury in a mouse model[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8:1804.
- [12] RATAJCZAK W, RYŁ A, MIZERSKI A, et al. Immunomodulation of gut permeability by *Akkermansia muciniphila* in mice[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8:1804.

- latory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs)[J]. *Acta Biochim Pol*, 2019, 66(1): 1–12.
- [13] STOCKINGER B, SHAH K, WINCENT E. AHR in the intestinal microenvironment: safeguarding barrier function[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(8): 559–570.
- [14] RAO Y, KUANG Z, LI C, et al. Gut *Akkermansia muciniphila* ameliorates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by regulating the metabolism of L-aspartate via gut–liver axis[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1–19.
- [15] CLARKE S F, MURPHY E F, NILAWEERA K, et al. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: new insights[J]. *Gut Microbes*, 2012, 3(3): 186–202.
- [16] KIM S, LEE Y, KIM Y, et al. *Akkermansia muciniphila* prevents fatty liver disease, decreases serum triglycerides, and maintains gut homeostasis[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2020, 86(7): e03004–19.
- [17] 谢多, 张颖, 张琬琳. 肠道菌群与女性生殖疾病的关系研究进展[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(11): 1925–1929.
- [18] NDONGO S, ARMSTRONG N, RAOULT D, et al. Reclassification of eight *Akkermansia muciniphila* strains and description of *Akkermansia massiliensis* sp. nov. and *Candidatus Akkermansia timonensis*, isolated from human feces[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 21747.
- [19] WANG J, XIANG R, WANG R, et al. The variable oligomeric state of Amuc_1100 from *Akkermansia muciniphila*[J]. *J Struct Biol*, 2020, 212(1): 107593.
- [20] JIAN H, LIU Y, WANG X, et al. *Akkermansia muciniphila* as a next-generation probiotic in modulating human metabolic homeostasis and disease progression: a role mediated by gut–liver–brain axes? [J] *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3900.
- [21] 凌琳, 游丽娟, 袁葵. miR-548a-3p 调控 TLR4 抑制脂多糖诱导结肠上皮细胞的凋亡[J]. *安徽医学*, 2022, 43(08): 906–911.
- [22] KUCZMA M P, SZUREK E A, CEBULA A, et al. Self and microbiota-derived epitopes induce CD4+ T cell anergy and conversion into CD4+Foxp3+ regulatory cells[J]. *Mucosal Immunol*, 2021, 14(2): 443–454.
- [23] DISTRUTTI E, MONALDI L, RICCI P, et al. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: new therapeutic strategies [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(7): 2219–2241.
- [24] GOBERT A P, SAGRESTANI G, DELMAS E, et al. The human intestinal microbiota of constipated–predominant irritable bowel syndrome patients exhibits anti-inflammatory properties[J]. *Sci Rep*, 2016, 16(6): 39399.
- [25] MACCHIONE I G, LOPETUSO L R, IANIRO G, et al. *Akkermansia muciniphila*: key player in metabolic and gastrointestinal disorders[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(18): 8075–8083.
- [26] LO PRESTI A, DEL CHIERICO F, ALTOMARE A, et al. Exploring the genetic diversity of the 16S rRNA gene of *Akkermansia muciniphila* in IBD and IBS [J]. *Future Microbiol*, 2019, 14: 1497–1509.
- [27] CRUZ-AGULIAR RM, WANTIA N, CLAVEL T, et al. An open-labeled study on fecal microbiota transfer in irritable bowel syndrome patients reveals improvement in abdominal pain associated with the relative abundance of *Akkermansia Muciniphila*[J]. *Digestion*, 2019, 100(2): 127–138.
- [28] CANI P D, DEVOS W M. Next-generation beneficial microbes: the case of *Akkermansia muciniphila*[J]. *Front Microbiol*, 2017, 22(8): 1765.
- [29] KUSHKEVYCH I, MARTÍNKOVÁ K, VÍTĚZOVÁ M, et al. Intestinal microbiota and perspectives of the use of meta-analysis for comparison of ulcerative colitis studies[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(3): 462.
- [30] 蔡坤态, 谢璐, 郭添福等. 嗜黏蛋白阿克曼菌在炎症性肠病和结直肠癌中的作用和机制[J]. *赣南医学院学报*, 2022, 42(7): 741–749.
- [31] 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.
- [32] LIU M J, YANG J Y, YAN Z H, et al. Recent findings in *Akkermansia muciniphila*–regulated metabolism and its role in intestinal diseases[J]. *Clin Nutr*, 2022, 41(10): 2333–2344.
- [33] BIAN X, WU W, YANG L, et al. Administration of *Akkermansia muciniphila* ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 2259.
- [34] 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(10): 2174.
- [35] 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.
- [36] LI Y, LI Z X, XIE C Y, et al. Gegen Qinlian decoction enhances immunity and protects intestinal barrier function in colorectal cancer patients via gut microbiota[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(48): 7633–7651.
- [37] 蒋怡, 江平, 张明明等. 嗜黏蛋白阿克曼菌在肠道相关疾病中作用的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2022, 42(10): 1490–1497.
- [38] FAN L, XU C, GE Q, et al. *A. muciniphila* suppresses colorectal tumorigenesis by inducing TLR2/NLRP3-mediated M1-Like TAMs[J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(10): 1111–1124.

- [39] MENG X, WANG W, LAN T, et al. A purified aspartic protease from *Akkermansia muciniphila* plays an important role in degrading muc2[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 72.
- [40] ROUTY B, LE C E, DEROSA L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 91-97.
- [41] VAN DER LUGT B, VAN BEEK A A, AALVINK S, et al. *Akkermansia muciniphila* ameliorates the age-related decline in colonic mucus thickness and attenuates immune activation in accelerated aging *Ercc1^{-Δ7}* mice[J]. *Immun Ageing*, 2019, 16: 6.
- [42] DINGEMANSE C, BELZER C, VAN HIJUM S A, et al. *Akkermansia muciniphila* and *Helicobacter typhlonius* modulate intestinal tumor development in mice[J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(11): 1388-1396.

(2023-02-04 收稿)
(本文编校: 崔月婷, 张迪)