

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.02.007  
文章编号: 1005-8982 (2023) 02-0043-05

结直肠癌专题·综述

## Akk 菌在消化道疾病中的研究进展\*

赵佳琳, 董卫国

(武汉大学人民医院 消化内科, 湖北 武汉 430060)

**摘要:** Akk 菌及其衍生物作为下一代益生菌中的明星菌株, 已被证实与炎症性肠病 (IBD)、结直肠癌 (CRC)、肝病等消化道疾病具有相关性, 且其在上述疾病中的积极作用及具体机制也逐渐被揭晓。该文在最新试验的基础上, 从 Akk 菌株及其主要衍生物的生化特征, Akk 菌在 IBD、CRC、肝病中的保护性作用及机制等方面入手, 对这些疾病的临床诊断和治疗做出了展望。

**关键词:** 结直肠癌; 炎症性肠病; 肝病; Akk 菌; 肠道微生物; 肠道屏障

**中图分类号:** R735.35

**文献标识码:** A

## Advances in the roles of *Akkermansia muciniphila* in gastrointestinal diseases

Zhao Jia-lin, Dong Wei-guo

(Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei, Wuhan 430060, China)

**Abstract:** As a star strain of next-generation probiotics, *Akkermansia muciniphila* (Akk) and its derivatives have been shown to be associated with inflammatory bowel disease (IBD), colorectal cancer (CRC), liver disease and other digestive disorders, and its positive roles and specific mechanisms in these diseases have been gradually uncovered. This review, based on the latest trials, provides a prospect for applying Akk in the clinical diagnosis and treatment of aforementioned diseases, from the perspectives of the biochemical characteristics of Akk strains and their main derivatives, and their protective roles and underlying mechanisms.

**Keywords:** colorectal cancer; inflammatory bowel disease; liver disease; *Akkermansia muciniphila*; gut microbiota; intestinal barrier

近些年来, 肠道菌群在宿主疾病转归过程中扮演了何种角色一直是医学界的研究焦点, 且相关的益生菌产品被投入临床使用后获得了较多的正面反馈, 因此, 陆续有科学家提出下一代益生菌 (next-generation probiotics, NPGs) 的概念。相较于第一代益生菌 (主要是乳酸杆菌和双歧杆菌), NPGs 符合美国食品药品监督管理局对活生物治疗产品的定义: ①含有活生物体, 如细菌; ②适用于人类疾病或病症的预防、治疗或治愈; ③不是疫苗<sup>[1]</sup>。Akk 菌

作为 NPGs 中的明星菌株, 因其减轻体重和改善糖脂代谢的作用而受到广泛关注<sup>[2]</sup>, 与此同时, Akk 的活体菌株、巴氏消毒株 (PAm)、外膜蛋白 Amuc\_1100、胞外囊泡 (AmEV) 等主要衍生物被应用于基础及临床试验中, 以探寻该菌的不同活性和组分在各个系统疾病中的作用机制。众多因果性研究证明 Akk 菌参与了 2 型糖尿病、阿尔兹海默病、衰老等病理、生理过程<sup>[3]</sup>。而本文专注于阐述 Akk 菌在炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD)、结直

收稿日期: 2022-08-09

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81870392)

[通信作者] 董卫国, E-mail: dongweiguod@whu.edu.cn

肠癌 (colorectal cancer, CRC)、肝病等消化系统疾病中的最新研究进展,并讨论该菌在临床上作为生物制剂在肠道和肝脏疾病的应用前景。

## 1 Akk 菌及其主要衍生物的生化特征

2004 年有研究者从 1 例健康成年志愿者的粪便中分离出了一种在黏蛋白降解细菌里占据优势地位的 MucT 菌株,并将其命名为 Akk 菌,该菌是一种革兰阴性、厌氧的细菌,在 37℃ 和 pH 值为 6 的环境中能达到最快生长速率<sup>[4]</sup>。其在患者婴儿时期就定植于肠道黏液层并进行大量繁殖,且丰度在 1 年内就能发展到接近成年人的水平,占肠道微生物群的 1%~3%,而在老年人中有所下降<sup>[5]</sup>。

黏液层中丰富的黏蛋白是 Akk 菌赖以存活的碳源和氮源,其由富含丝氨酸和苏氨酸残基的肽核组成,而该肽核则通过糖苷键连接的寡糖修饰,并由唾液酸或硫酸基终止<sup>[4]</sup>。在适宜的生长条件下,Akk 菌能上调多种糖苷水解酶的基因表达水平,其中以氨基糖、核苷酸糖、半乳糖水解酶最具代表性。此外,与能量代谢息息相关的腺苷三磷酸调节蛋白也在该菌的生长和分裂增殖过程中起到了至关重要的作用<sup>[6]</sup>。

值得注意的是,人类肠道中的 Akk 菌存在亚种水平的遗传分层,换句话说,不同的菌株之间具有明显的基因型和表型差异。通过这些差异可将 Akk 菌大致分为 4 个系统群,其在耐氧性、上皮细胞黏附力、细菌聚集度、短链脂肪酸产出率等方面各有不同的优势,而这些表型会极大地影响细菌在肠道的定植以及对宿主的功能调节<sup>[7]</sup>。

将 Akk 菌在 70℃ 下加热 30 min 得到的 PAm 较活菌有更强的改善糖脂代谢的能力,而这归功于其外膜中的热稳定蛋白 Amuc\_1100,其能通过与肠上皮细胞表面的 Toll 样受体 2 (toll-like receptors 2, TLR2) 结合来发挥生物学活性<sup>[8]</sup>。Amuc\_1100 由 IV 型纤毛基因簇编码,并通过 N 端跨膜结构域固定在菌株的外膜上,参与构成了 Akk 菌的纤毛。其在体外拥有可变的低聚体形态,且二聚体对 TLR2 有最高的亲和力,但在体内的组装形式有待进一步研究<sup>[9]</sup>。

脱离 Akk 菌体的 AmEV 作为黏膜递送载体,在扫描电子显微镜下呈直径为 40~50 nm 的球形,可实现细菌对肠道以外组织的功能调控<sup>[10]</sup>。

## 2 Akk 菌在 IBD 中的保护性作用及机制

在克罗恩病和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 患者的肠上皮中,Akk 菌的丰度较健康人相比减少<sup>[11]</sup>。而与静态 UC 患者相比,活动性 UC 患者体内的 Akk 菌定植率更低,证实了该菌的含量与结肠活动性炎症呈负相关<sup>[12]</sup>。体内实验表明,用 Akk 菌灌胃 IBD 小鼠数周后,小鼠的体重下降、结肠缩短等表现以及较高的组织病理学评分能够得到逆转,受损的肠道屏障和失调的菌群也得到部分恢复,且血清和组织中的抗炎细胞因子水平将会上升,而促炎细胞因子水平则会下降<sup>[13]</sup>,相关研究证明口服 AmEV 也能够发挥同样的保护性作用<sup>[14]</sup>。

深层次的机制探究实验揭示了 Akk 菌降低肠道通透性和抑制结肠炎症的多种调控途径。首先是紧密连接蛋白的表达,Akk 菌外膜中的 Amuc\_1100 与 IECs 表面的 TLR2 结合后会激活下游的 AMPK 通路,最终增加胞膜中发挥骨架连接作用的 Zo-1 蛋白,并同时抑制孔隙生成蛋白 *Claudin2* 的基因表达,这种双重调控作用极大地维护了肠道屏障的完整度<sup>[15]</sup>。其次是 IECs 的寿命与数量,Akk 活菌能够下调钙信号通路上关键基因的表达,以此来缓解钙离子浓度升高诱导的细胞自噬与凋亡。而失活的 Akk 菌可以改变炎症 IECs 的细胞周期,延长生存时间<sup>[16]</sup>。更重要的是,Akk 菌在代谢过程中生产的短链脂肪酸,如乙酸、丙酸,作用于 IECs 上的 G 蛋白偶联受体后能加速肠道干细胞增殖以及向分泌谱系细胞分化,这种作用机制不仅能加速肠上皮的更新,还能增加黏液层的厚度<sup>[17]</sup>。

除此之外,炎症相关细胞因子的表达也会受到此菌的影响。Akk 菌识别并激活肠细胞的 TLR2 后会抑制核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 的活化,众所周知,NF- $\kappa$ B 信号通路的激活将导致异常的炎症反应,而 Akk 菌对此途径的调控能降低肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白细胞介素 1 等致炎因子的表达,并且转化生长因子  $\beta$  以及白细胞介素 10 等抗炎物质的浓度也会有所增加<sup>[15]</sup>。上述抑制炎症的过程离不开肠道细胞表面 TLR2 的识别与激活,但 Akk 活菌、PAm 和 Amuc\_1100 还能够通过参与色氨酸 (Tryptophan, Trp) 的代谢来减轻结肠炎症,并且不依赖结肠组织。UC 患者的肠道有过度的 Trp 代谢激活,而 Akk 菌能在肠细胞参与 Trp 代谢的基因表达水平不变的情况下,抑制主要

的犬尿氨酸途径,恢复芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)的多种配体水平,且 *AhR* 靶基因如白细胞介素 10 的表达也会上调,这表明 Akk 菌可通过调节 Trp 的代谢从而激活 AhR 信号通路,达到减轻结肠炎症的效果<sup>[18]</sup>。

### 3 Akk 菌在 CRC 中的保护性作用及机制

对 CRC 患者的肠道黏膜组织样本进行微生物种类及含量测定发现, Akk 菌的丰度与比例较健康人群高出许多<sup>[19]</sup>,且接受奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙联合化疗后的患者会有明显的肠道菌落组成改变,其中 Akk 菌的大量增殖与药物的抗癌效果呈正相关<sup>[20]</sup>。免疫疗法是当代医学在抗肿瘤领域的突破性成果, Akk 菌联合白细胞介素 2 对肠癌细胞的抑制效果较单独使用白细胞介素 2 显著增强<sup>[21]</sup>。由此可见, Akk 菌有潜力成为检出 CRC 的细菌生物标志,并有可能成为增加抗癌药物疗效的临床策略。

从机制上来说, Akk 菌对免疫系统的调节能力和直接的杀细胞作用均有助于肿瘤细胞凋亡。巨噬细胞是肿瘤微环境的重要组成部分, Akk 菌结合其表面的 TLR2 后能够诱导 NF- $\kappa$ B 激活,并加速炎症小体 NLRP3 的生成,而此物质是把控巨噬细胞向抗肿瘤的 M1 表型极化的关键因素<sup>[22]</sup>。另外,肠道中的 CD8 细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)的数量也可受到 Akk 菌的调控,尤其是在结肠炎相关结肠癌的免疫应答阶段。口服 PAm 或 Amuc\_1100 能够减少小鼠结肠肿瘤的数量与面积,延缓疾病的进展,这种临床缓解依赖于 Akk 菌对肿瘤周围及肠系膜淋巴结中的 CTL 的募集,且被激活 CTL 将会表达较高浓度的肿瘤坏死因子  $\alpha$  来抑制肿瘤,但几乎不表达介导免疫逃逸的程序性死亡受体 1<sup>[23]</sup>。值得一提的是,向患前列腺癌的小鼠静脉注射 AmEV 也能够提高肿瘤组织中 CD8 T 淋巴细胞和 M1 样巨噬细胞的浓度,并能使淋巴细胞表达颗粒酶 B 和干扰素  $\gamma$ ,从而起到抑制癌细胞增殖和侵袭的作用,且有效剂量的 AmEV 不会对健康组织产生毒害,还可使正常细胞耐受<sup>[24]</sup>。AmEV 对 CRC 细胞是否具有杀伤力,以及向 CRC 小鼠模型注射 AmEV 的安全性或许能成为研究 Akk 菌的新方向之一。

除了调控免疫细胞, Akk 菌还能通过分泌一种名为 Amuc\_1434 的天冬氨酸蛋白酶来实现黏液性 CRC 细胞的自噬与凋亡。Amuc\_1434 不仅能诱导肿瘤细

胞中活性氧的产生,利用氧化应激引导胞内线粒体功能障碍,还能上调死亡受体及肿瘤坏死因子相关的细胞凋亡诱导配体,通过内源性线粒体通路和外源性死亡受体通路这两条关键途径激活肿瘤细胞凋亡<sup>[25]</sup>。更有意义的是,黏液性 CRC 组织的侵袭与扩散也会受到 Amuc\_1434 的抑制,而黏蛋白 2 是该酶的主要作用对象。黏蛋白在此类型 CRC 中高度表达,与肿瘤增殖、扩散及免疫逃逸密切相关。因此, Amuc\_1434 对 Muc2 的降解有助于延缓癌症的进展<sup>[26]</sup>。

### 4 Akk 菌在肝病中的保护性作用及机制

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)因其在全球范围内的高患病率已成为慢性肝病的主要负担,其特征在于机体代谢紊乱促发并推动了肝细胞脂肪样变性及功能障碍,进而诱导肝脏的炎症反应与纤维化,并最终导致肝硬化和/或恶变<sup>[27]</sup>,而 Akk 菌被证实与这一进行性病程密切相关。

在 NAFLD 的早期,肠道 Akk 菌的高丰度代表了人体更为健康的代谢状态,突出表现在空腹血糖、血浆甘油三酯、体脂分布这 3 个指标上<sup>[28]</sup>;而在 NAFLD 的中晚期,可观察到粪便和结肠中 Akk 菌种的耗竭,且这种现象特异性地与非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的氧化损伤标志物和纤维化指数呈正相关<sup>[29]</sup>。通过上述结论可以推断, Akk 菌有极大的潜力成为预测 NAFLD 患病风险的特定微生物指标,以及疾病进展期的无创诊断和预后工具。因为目前尚无有效的治疗方法,因此 NASH 的早期诊断有助于预防不良结局,而相较于创伤性和偏倚较大的肝活检穿刺术,无创的新型生物标志物如 Akk 菌则能够提供更安全、更准确的替代方案。

不仅如此,在补充 Akk 活菌、PAm 或 AmEV 后, NASH 相关的血清炎性介质、脂质谱、转氨酶等参数得以逆转至正常水平,肝实质的损害程度和肝脏炎症细胞浸润状态也可得到有效改善,且分泌胞外基质参与纤维瘢痕形成的活化肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)能够消退至静止状态<sup>[30]</sup>。此外,在其他类型的肝损伤,如酒精性和药物性肝炎模型中,同样能得到 Akk 菌丰度与肝功能障碍之间呈负相关的结论,且在恢复该菌的肠道定植率后,可观察到肝脏坏死灶范围和炎症水平的降低<sup>[31-32]</sup>。以上实验数据证明, Akk 菌有潜能成为挽救肝细胞损害、抑制肝脏间质胶原生成、改善肝功能的益生菌制剂。

肠肝轴是肠道微生物与肝脏进行双向信号交流的重要途径,也是 Akk 菌干预肝炎的主要手段。当肠道屏障遭受各种因素侵袭时, Akk 菌能增加紧密连接蛋白和黏蛋白的基因表达,并重塑失调的微生物群,以此来加固肠肝轴的第一道防线,避免细菌和内毒素通过门静脉易位至肝脏后被 TLR4 识别并触发炎症<sup>[32]</sup>。除此之外, Akk 菌还能激活肠道中的 L-天冬氨酸转运蛋白来保持门静脉内该氨基酸的水平,而高浓度的 L-天冬氨酸可有效促进肠肝轴上的脂质氧化及胆汁酸代谢,并抑制活性氧的生成,从而达到减少肝脏脂肪沉积和肝细胞氧化凋亡的效果<sup>[33]</sup>。至关重要,当导致肝损伤的病理因素持续存在时,长期的病原体和炎症刺激会让原本静止的 HSC 分化为肌成纤维细胞,并分泌纤维蛋白将再生肝细胞分隔,成为违背肝脏原生结构的假小叶雏形。而相较于 Akk 活菌与 PAm, AmEV 能显著抑制活化 HSC 的 TLR5 和 TLR9 的基因转录,同时上调抗炎因子 ppar- $\alpha$  和 ppar- $\beta$  的基因表达,最终使 HSC 恢复至静止状态,避免接下来的肝脏纤维化,且这种作用具有剂量依赖性<sup>[34]</sup>。由此可推测, Akk 菌能够通过囊泡的分泌,由肠肝轴介导实现肝脏早期纤维化的逆转,即使目前尚未知其对已形成的纤维瘢痕有何功效,但抑制 HSC 激活的重要功能足以使 Akk 菌成为预防肝硬化的备选益生菌。

Akk 菌全身性的调节代谢作用对于预防非酒精性脂肪肝、延缓进展为 NASH 较局部的肠肝轴更有意义。 Akk 菌的细胞裂解物通过增加丝氨酸蛋白酶抑制剂 A3 同系物 SERPINA3G 的浓度,可抑制下游 ppar- $\gamma$ 、脂联素等参与脂肪细胞分化和脂质积累的基因表达,并能调节细胞的能量代谢,最终达到减少脂肪组织内脂肪细胞大小以及胞内甘油三酯沉积的目的<sup>[35]</sup>。除了已知的 Amuc 系列,新发现的 P9 也是 Akk 菌分泌的一种蛋白,与胞间黏附分子 2 结合后,可诱导体内胰高血糖素样肽-1 的分泌以及棕色脂肪组织中解偶联蛋白的表达,这种作用机制能够有效促进胰岛素的水平和脂肪组织分解产热,从而产生维持血糖平稳和调节脂肪含量的促代谢效果<sup>[36]</sup>。

## 5 总结

Akk 菌及其衍生物通过改善宿主肠道屏障功能、调控免疫系统应答、参与肠肝轴信号传导、促进新陈代谢水平等作用机制,在缓解结肠炎症、抑制结

直肠肿瘤、减轻肝脏损伤等方面展现出卓越的能力,且欧洲食品安全局就 PAm 作为新型食品发表的意见中明确指出,当食物中的活细胞数量 $<10$  CFU/g 时,目标群体摄入 PAm $\leq 3.4 \times 10^{10}$  个/d 是安全的<sup>[37]</sup>。虽然一些研究结果表明,目前人类对 Akk 菌在疾病中的具体作用和机制的认识尚存在一定的局限性,其作为益生菌制剂应用于疾病的临床诊疗还需要更多的实验去探究验证,但其诊断、预防和治疗上述消化道疾病的潜能使之成为 NPGs 中的佼佼者。

## 参 考 文 献 :

- [1] O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics[J]. Nat Microbiol, 2017, 2: 17057.
- [2] YAN J, SHENG L L, LI H K. Akkermansia muciniphila: is it the Holy Grail for ameliorating metabolic diseases?[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1984104.
- [3] 陶晴,王嫒,彭宇明,等.嗜黏蛋白阿克曼菌在疾病中的保护作用及机制研究进展[J].微生物学通报,2022,49(5):1912-1926.
- [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] 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.
- [6] LIU X Y, ZHAO F, LIU H, et al. Transcriptomics and metabolomics reveal the adaptation of Akkermansia muciniphila to high mucin by regulating energy homeostasis[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 9073.
- [7] BECKEN B, DAVEY L, MIDDLETON D R, et al. Genotypic and phenotypic diversity among human isolates of Akkermansia muciniphila[J]. mBio, 2021, 12(3): e00478-21.
- [8] 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.
- [9] WANG J C, XIANG R, WANG R J, et al. The variable oligomeric state of Amuc\_1100 from Akkermansia muciniphila[J]. J Struct Biol, 2020, 212(1): 107593.
- [10] ASHRAFIAN F, SHAHRIARY A, BEHROUZI A, et al. Akkermansia muciniphila-derived extracellular vesicles as a mucosal delivery vector for amelioration of obesity in mice[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 2155.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] ASHRAFIAN F, BEHROUZI A, SHAHRIARY A, et al. Comparative study of effect of Akkermansia muciniphila and its extracellular vesicles on toll-like receptors and tight junction[J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2019, 12(2): 163-168.
- [15] SHI M X, YUE Y S, MA C, et al. Pasteurized Akkermansia muciniphila ameliorate the LPS-induced intestinal barrier dysfunction via modulating AMPK and NF- $\kappa$ B through TLR2 in caco-2 cells[J]. *Nutrients*, 2022, 14(4): 764.
- [16] LUO Y H, LAN C, XIE K H, et al. Active or autoclaved Akkermansia muciniphila relieves TNF- $\alpha$ -induced inflammation in intestinal epithelial cells through distinct pathways[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 788638.
- [17] 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.
- [18] GU Z Y, PEI W L, SHEN Y H, et al. Akkermansia muciniphila and its outer protein Amuc\_1100 regulates tryptophan metabolism in colitis[J]. *Food Funct*, 2021, 12(20): 10184-10195.
- [19] OSMAN M A, NEOH H M, AB MUTALIB N S, et al. Parvimonas micra, Peptostreptococcus stomatis, Fusobacterium nucleatum and Akkermansia muciniphila as a four-bacteria biomarker panel of colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2925.
- [20] 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.
- [21] SHI L L, SHENG J Y, CHEN G Z, et al. Combining IL-2-based immunotherapy with commensal probiotics produces enhanced antitumor immune response and tumor clearance[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000973.
- [22] 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.
- [23] WANG L J, TANG L, FENG Y M, et al. A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurised bacterium blunts colitis associated tumorigenesis by modulation of CD8<sup>+</sup> T cells in mice[J]. *Gut*, 2020, 69(11): 1988-1997.
- [24] LUO Z W, XIA K, LIU Y W, et al. Extracellular vesicles from Akkermansia muciniphila elicit antitumor immunity against prostate cancer via modulation of CD8<sup>+</sup> T cells and macrophages[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 2949-2963.
- [25] 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.
- [26] MENG X, WANG W C, LAN T Q, 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.
- [27] FRIEDMAN S L, NEUSCHWANDER-TETRI B A, RINELLA M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 908-922.
- [28] 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.
- [29] ZHUGE A X, LI S J, LOU P C, et al. Longitudinal 16S rRNA sequencing reveals relationships among alterations of gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease progression in mice[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(3): e0004722.
- [30] KESHAVARZ AZIZI RAFTAR S, ASHRAFIAN F, YADEGAR A, et al. The protective effects of live and pasteurized Akkermansia muciniphila and its extracellular vesicles against HFD/CC14-induced liver injury[J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(2): e0048421.
- [31] 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.
- [32] XIA J F, LV L X, LIU B Q, et al. Akkermansia muciniphila ameliorates acetaminophen-induced liver injury by regulating gut microbial composition and metabolism[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(1): e0159621.
- [33] RAO Y, KUANG Z Q, 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.
- [34] RAFTAR S K A, ASHRAFIAN F, ABDOLLAHIYAN S, et al. The anti-inflammatory effects of Akkermansia muciniphila and its derivatives in HFD/CCL4-induced murine model of liver injury[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 2453.
- [35] LEE J S, SONG W S, LIM J W, et al. An integrative multiomics approach to characterize anti-adipogenic and anti-lipogenic effects of Akkermansia muciniphila in adipocytes[J]. *Biotechnol J*, 2022, 17(2): e2100397.
- [36] YOON H S, CHO C H, YUN M S, et al. Akkermansia muciniphila secretes a glucagon-like peptide-1-inducing protein that improves glucose homeostasis and ameliorates metabolic disease in mice[J]. *Nat Microbiol*, 2021, 6(5): 563-573.
- [37] TURCK D, BOHN T, CASTENMILLER J, et al. Safety of pasteurised Akkermansia muciniphila as a novel food pursuant to regulation (EU) 2015/2283[J]. *EFSA J*, 2021, 19(9): e06780.

(李科 编辑)

本文引用格式: 赵佳琳, 董卫国. Akk 菌在消化道疾病中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(02): 43-47.

Cite this article as: ZHAO J L, DONG W G. Advances in the roles of Akkermansia muciniphila in gastrointestinal diseases[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(02): 43-47.