食品工业科技
SCIENCE AND TECHNOLOGY OF FOOD INDUSTRY
半月刊 ISSN 1002-0306 CN 11-1759/TS

☑ EI
☑ Scopus
☑ DOAJ
☑ EBSCO
☑ CA
☑ FSTA
☑ JST

☑ 中国科技期刊卓越行动计划项目资助期刊
☑ 北大核心期刊
☑ 中国精品科技期刊
☑ 中国科技核心期刊CSTPCD
☑ 中国核心学术期刊RCCSE A+
☑ 世界期刊影响力指数（WJCI）报告
☑ 食品科学与工程领域高质量科技期刊分级目录第一方阵T1

**嗜黏蛋白阿克曼菌对糖脂代谢和肠道健康的调控作用及机制研究进展**

席艺嘉，潘海羽，吴征林，许桂瑚，黎小银，高彦华

**Research Progress on Regulatory Effects and Mechanism of *Akkermansia muciniphila* on Glycolipid Metabolism and Intestinal Health**

XI Yijia, PAN Haiyu, WU Zhenglin, XU Guihu, LI Xiaoyin, and GAO Yanhua

在线阅读 View online: https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2024060336

---

**您可能感兴趣的其他文章**

**Articles you may be interested in**

巴氏灭活嗜黏蛋白阿克曼氏菌对ox-LDL诱导的HAEC细胞损伤的保护作用及机制初探

Protective Effects of Pasteurized *Akkermansia muciniphila* on Ox-LDL-Induced Cell Injury in Human Aortic Endothelial Cells and Underlying Mechanisms

食品工业科技. 2022, 43(22): 272-279 https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2022030220

非靶向代谢组学分析阿拉伯半乳聚糖对嗜黏蛋白阿克曼菌代谢物的影响

Non-targeted Metabolomics Analysis of the Effects of Arabinogalactan on the Metabolites of *Akkermansia muciniphila*

食品工业科技. 2022, 43(7): 21-34 https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2021100007

益生菌通过肠道菌群控制肥胖机制的研究进展

A Review of the Mechanism of Probiotics Controlling Obesity through Intestinal Flora

食品工业科技. 2023, 44(8): 1-8 https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2022080280

益生菌与肠道菌群、免疫调节的相互作用与机制研究进展

Interaction and Mechanism of Probiotics with Gut Flora and Immune Regulation: A Review

食品工业科技. 2022, 43(16): 486-493 https://doi.org/10.13386/j.issn1002-00306.2022030025

益生菌缓解帕金森病相关症状的作用及机制研究进展

Research Progress on the Effect and Mechanism of Probiotics in Relieving Parkinson's Disease Related Symptoms

食品工业科技. 2023, 44(9): 475-481 https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2022070268

功能性寡糖调控肠道健康的研究进展

Research Progress of Functional Oligosaccharides on Regulating Intestinal Health

食品工业科技. 2021, 42(21): 428-434 https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2020100019

席艺嘉, 潘海羽, 吴征林, 等. 嗜黏蛋白阿克曼菌对糖脂代谢和肠道健康的调控作用及机制研究进展 [J]. 食品工业科技, 2025, 46(8): 431−440. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2024060336

XI Yijia, PAN Haiyu, WU Zhenglin, et al. Research Progress on Regulatory Effects and Mechanism of *Akkermansia muciniphila* on Glycolipid Metabolism and Intestinal Health[J]. Science and Technology of Food Industry, 2025, 46(8): 431−440. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2024060336

· 专题综述 ·

# 嗜黏蛋白阿克曼菌对糖脂代谢和肠道健康的调控作用及机制研究进展

席艺嘉, 潘海羽, 吴征林, 许桂瑚, 黎小银, 高彦华*

（西南民族大学畜牧兽医学院, 青藏高原动物遗传资源保护与利用教育部重点实验室, 动物科学国家民委重点实验室, 四川成都 610041）

**摘　要:** 嗜黏蛋白阿克曼菌（*Akkermansia muciniphila*，*A. muciniphila*）是一种功能性肠道共生菌，其在消化道中的分布及丰度的失衡与糖脂代谢紊乱及肠炎等多种疾病的发生密切相关。本文旨在对 *A. muciniphila* 在调节糖脂代谢、缓解肠道炎症和增强肠道屏障方面的益生功能及其中分子作用机制进行简要综述，同时针对目前 *A. muciniphila* 应用存在安全且有效的补充剂量范围待确定、低成本高密度工业化生产工艺待挖掘等问题展望未来，为进一步将 *A. muciniphila* 开发成为新型益生菌添加剂提供参考依据。

**关键词:** 嗜黏蛋白阿克曼菌, 益生菌, 糖脂代谢, 肠道健康, 分子机制

**中图分类号:** TS201.3　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2025)08−0431−10

**DOI:** 10.13386/j.issn1002-0306.2024060336

本文网刊:

# Research Progress on Regulatory Effects and Mechanism of *Akkermansia muciniphila* on Glycolipid Metabolism and Intestinal Health

**XI Yijia, PAN Haiyu, WU Zhenglin, XU Guihu, LI Xiaoyin, GAO Yanhua***

（Key Laboratory of Animal Science School of National Ethnic Affairs Commission of China, Key Laboratory of Qinghai-Tibetan Plateau Animal Genetic Resources Reservation and Utilization, College of Animal and Veterinary Sciences, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China）

**Abstract:** *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*) is a functional gut commensal bacterium. The imbalance in the distribution and abundance of *A. muciniphila* in the gastrointestinal tract is closely related to the occurrence of various diseases, including glucolipid metabolic disorders and enteritis. This review aims to provide a concise overview of the probiotic function of *A. muciniphila* in regulating glucose and lipid metabolism, alleviating intestinal inflammation, and enhancing intestinal barrier function, as well as its molecular mechanism of action. Meanwhile, to tackle the challenges of industrial applying *A. muciniphila*, such as defining a safe and effective supplemental dosage and creating a cost-efficient, high-density production process, new research directions are proposed to guide the development of *A. muciniphila* as a novel probiotic additive.

**Key words:** *Akkermansia muciniphila*; probiotics; glucolipid metabolism; intestinal health; molecular mechanism of action

肠道微生物菌群是存在于肠道中复杂多样且庞大的微生物群落, 各细菌种与宿主保持着复杂的相互

**收稿日期:** 2024−06−24

**基金项目:** 四川省科技计划项目（2023NSFSC1148）; 国家民委高等教育教学改革研究项目（23235）; 四川省大学生创新创业训练计划支持项目（S202310656096）。

**作者简介:** 席艺嘉（2004−）, 女, 本科, 研究方向: 动物营养与饲料科学, E-mail: 17661381776@163.com。

*** 通信作者:** 高彦华（1985−）, 女, 博士, 讲师, 研究方向: 动物营养与肠道健康及微生物, E-mail: gaoyanhua@swun.edu.cn。

联系，彼此之间相互作用、相互影响，最终形成一种动态平衡的共生互利关系[1−2]。肠道微生物菌群是调节宿主健康的关键因素之一。嗜黏蛋白阿克曼菌（*Akkermansia muciniphila*，*A.muciniphila*）是荷兰科学家于 2004 年在健康人粪便中发现的一种新的肠道共生菌，隶属疣微菌门（Verrucomicrobia）疣微菌纲（Verrucomicrobiae）疣微菌科（Verrucomicrobiales）中的阿克曼属（*Akkermansia*）[3−4]。*A. muciniphila* 是一种呈卵圆形、有菌毛、无芽孢、无动力的革兰氏阴性厌氧菌，单细胞长轴约 0.6~1.0 μm，可单独或成对生长[3]，定植于人类的小肠（空肠和回肠）和大肠（盲肠和结肠），并以结肠段为主要栖息地[5]。

近年来，大量研究表明 *A. muciniphila* 与机体健康及免疫和代谢状态有关，在人和动物出生后和生命最初的几个月内就参与调控 *α*-L-岩藻糖苷酶、exo-*α*-唾液酸苷酶、*β*-半乳糖苷酶和 *β*-己糖胺酶等糖类化合物相关降解酶的表达，利用母乳低聚糖（human milk oligosaccharides，HMOs）在婴幼儿肠道内实现早期存活和定植[5−6]。在婴儿出生一年内，该菌在肠道中的比例可达到成人水平，约占人体肠道微生物总数的 1%~3%[7]。正常情况下，随着年龄增长，*A. muciniphila* 在人体内的丰度随着年龄的增长而逐渐降低[8]，而在长寿老人肠道中水平较高[9]。定植在动物消化道中的 *A. muciniphila* 参与调控消化道微生物菌群的稳态，其在消化道中分布及丰度的失衡与糖脂代谢紊乱（如肥胖症、糖尿病、非酒精性脂肪性肝病）及肠炎等疾病的发生密切相关。另外，*A. muciniphila* 能够刺激肠道黏蛋白（Mucin，MUC）的降解和产生，不仅具有维持黏液层厚度和肠道屏障完整性等重要作用，并且还可以介导宿主肠道炎症反应，表现出开发成为具有肠道免疫调节作用益生菌的巨大潜力。

本综述旨在对 *A. muciniphila* 在调节糖脂代谢、缓解肠道炎症和增强肠道屏障方面的益生功能及其中分子作用机制进行简要综述，同时针对目前 *A. muciniphila* 应用中存在的问题与挑战，提出未来研究方向，为进一步将 *A. muciniphila* 开发成保障肠道健康的新型益生菌添加剂提供参考依据。

## 1 *Akkermansia muciniphila* 的益生功能

### 1.1 调节糖脂代谢

糖脂代谢紊乱（glucolipid metabolic disorders，GLMD）引发的血糖和血脂异常、肥胖、非酒精性脂肪肝等疾病在人类和动物群体中发病率较高，不仅影响机体正常代谢功能，通常还会导致多种并发症，严重威胁健康。多项研究表明，*A. muciniphila* 在健康人的肠道微生物群中含量丰富，而在 GLMD 发生和发展过程中该菌水平均出现下降[10−12]。另外，肥胖症患者体内的该菌水平与其空腹血糖数值、腰臀比和皮下脂肪细胞直径呈负相关[13]。以上研究结果显示 *A. muciniphila* 与机体的糖脂代谢存在紧密关系，且 GLMD 与该菌丰度降低有关。同时，*A. muciniphila* 与 GLMD 之间的互作关系也反映在给药治疗方面，有研究发现在 GLMD 药物治疗和恢复的过程中，*A. muciniphila* 水平也出现恢复。二甲双胍是治疗糖尿病的常用药物，使用二甲双胍使肠道 *A. muciniphila* 水平上升，并能使饮食诱导肥胖小鼠的葡萄糖稳态得到改善[14]。当 2 型糖尿病（type 2 diabetes，T2DM）患者体内的 *A. muciniphila* 水平较高时，二甲双胍的疗效也会增强[15]，这反映出 *A. muciniphila* 和二甲双胍存在协同效应，但确切原因尚不清楚。万古霉素是一种专门针对革兰氏阳性菌的糖肽类抗生素，使用万古霉素能够增加非肥胖糖尿病（non-obese diabete，NOD）小鼠肠道 *A. muciniphila* 数量[16]。上述结果表明，GLMD 的药物缓解及治疗与肠道中 *A. muciniphila* 数量增加有紧密关联。

GLMD 引发的肥胖、高血糖、血脂异常等又可以通过单核细胞浸润和增加巨噬细胞分化诱发肝脏炎症，导致代谢相关脂肪肝（metabolic-associated fatty liver disease，MAFLD）并加剧肝脏脂肪变性和纤维化，而持续三个月每天口服补充 *A. muciniphila* 活菌，可以降低肝功能障碍和炎症的相关血液标志物水平，并且不影响肠道微生物组整体结构[17]。另外，对链脲佐菌素诱导的糖尿病 SD 大鼠服用 *A. muciniphila*，可以降低炎症指标如肿瘤坏死因子-*α*（TNF-*α*）、脂多糖（LPS）和丙二醛的水平，而且 *A. muciniphila* 还能选择性地促进宿主动物肠道有益微生物群的生长，在治疗糖尿病方面显示出与二甲双胍相当的疗效[18]。补充 *A. muciniphila* 还能通过调节 *γδ*T17 细胞和进一步巨噬细胞极化来预防非酒精性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis，NASH）[19]。另外，*A. muciniphila* 可以通过恢复肠道屏障，改善代谢性内毒素血症诱发的炎症，从而减轻 $Apoe^{-/-}$ 小鼠动脉粥样硬化病变[20]。有研究发现服用 *A. muciniphila* 可减少高脂饮食（high-fat-diet，HFD）诱导的体重增加、脂肪量增加和葡萄糖不耐受，同时增强肠道屏障功能[11,21]，这可能与补充 *A. muciniphila* 可适度增加循环中能量代谢和食物摄入的关键调节因子—胰高血糖素样肽-1（Glucagon-like peptide-1，GLP-1）有关。Yoon 等[22] 从 *A. muciniphila* 中鉴定出了一种 P9 蛋白，并发现 P9 是促进糖脂代谢紊乱小鼠 GLP-1 分泌的原因，因此推测 P9 可能是 *A. muciniphila* 调节糖脂代谢的关键蛋白。上述结果表明，*A. muciniphila* 活菌的补充可以替代药物缓解或治疗 GLMD 的发生与发展。

研究发现，不仅有活性的 *A. muciniphila* 可以改善 GLMD，巴氏灭活后的嗜黏蛋白阿克曼菌（pasteurized *Akkermansia muciniphila*，PAKK）仍能发挥此效果。PAKK 能改善脂质代谢，抑制脂肪酸合成并促进脂肪酸氧化和转运，从而改善肝脂肪变性，减少脂质积累[23]。HFD 诱导肥胖小鼠饲喂 PAKK 可

增加粪便中能量，减少碳水化合物的吸收和促进肠上皮细胞的新陈代谢[24]。PAKK 可以改善高能量、低蛋白饮食诱发的脂肪肝出血性综合征（FLHS）蛋鸡脂质代谢，提高鸡蛋质量和蛋黄的脂质含量[25]。值得一提的是，在糖代谢紊乱的鲤鱼中，PAKK 在降低血清 TG 和促进糖酵解方面的作用比活菌和无细胞上清液更强[26]。

上述结果表明，无论是直接补充 *A. muciniphila* 活菌，还是补充其灭活菌或特定菌体成分都具有缓解甚至治疗 GLMD 的作用，显示出 *A. muciniphila* 源后生元“Postbiotics”产品（即对宿主健康有益的无生命微生物和/或其成分的制剂[27]）具有广泛的应用前景。

### 1.2　缓解肠道炎症

肠道菌群失衡是炎症性肠炎（inflammatory bowel disease, IBD）发生发展的主要诱因[28]，有研究显示，在 IBD 患者的肠道中 *A. muciniphila* 的水平出现下降甚至接近于零，表明 IBD 的发生可能与肠道中 *A. muciniphila* 的丢失有关[29−31]，但是在口服补充 *A. muciniphila* 后可以缓解甚至预防肠道炎症[32−34]。Bian 等[32] 报道补充 *A. muciniphila* 能减轻葡聚糖硫酸钠（dextran sulfate sodium, DSS）诱导的小鼠结肠炎。纪漫萍[33] 也发现在抗生素处理伪无菌小鼠模型下，连续 *A. muciniphila* 灌胃 3 周可以显著预防 DSS 诱导的急性结肠炎症状。杨鑫[34] 基于沙门氏菌侵染 HT-29 细胞构建体外结肠炎症模型，发现 *A. muciniphila* 预防组对黏膜屏障功能（Occludin、ZO-1 和 MUC2）和肠免疫水平（TNF-$\alpha$、IL-17A 和 IL-10）均有显著积极效应。除此之外，体外实验发现 *A. muciniphila* 细胞外囊泡（*A. muciniphila* extracellular vesicles, AmEVs）可以被 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞吸收并发挥抗炎作用[35]。另外，还有研究发现仅口服 AmEVs 也能保护 DSS 诱导的结肠炎小鼠免受 IBD 表型（如体重下降、结肠长度和结肠壁炎症细胞浸润）的影响，表明 *A. muciniphila* 衍生 EVs 也对肠炎具有保护作用[36]，这些研究结果为 *A. muciniphila* 及其 EVs 预防结肠炎提供了一种潜在的干预方法。以上研究表明，通过补充 *A. muciniphila* 及其衍生物能有效减缓急性结肠肠炎症状，降低 IBD 易感性，对预防 IBD 发生、发展具有重要意义。

*A. muciniphila* 对肠炎的缓解作用与宿主自身免疫水平有关，有研究发现向 *IL-10*$^{-/-}$基因敲除诱导的慢性结肠炎小鼠饲喂 *A. muciniphila* 反而会扰乱小鼠结肠黏液平衡，加剧伤寒沙门氏菌感染引起的肠道炎症[37]。Seregin 等[38] 研究发现，*IL-10*$^{-/-}$*NLRP6*$^{-/-}$基因共敲除小鼠所诱导的慢性结肠炎程度显著高于 *IL-10*$^{-/-}$基因敲除小鼠，并且前者肠道会富集更多的黏液降解菌 *A. muciniphila*。其原因是由于 NLRP6 炎性小体活化后促进分泌的 IL-18 能够抑制 *A. muciniphila* 在肠黏膜的定植，敲除 *NLRP6*$^{-/-}$基因导致的 IL-18 缺失，从而解除了 IL-18 对 *A. muciniphila* 的抑制作用，促进了肠黏液层分解，增加了肠黏膜通透性和细菌异位引起炎症风险；而对 *NLRP6*$^{-/-}$基因敲除小鼠腹腔注射重组 IL-18 能够减少肠黏膜的 *A. muciniphila* 丰度，表明 NLRP6 炎性小体的活化参与调控 *A. muciniphila* 在肠黏膜的定植。另外，*A. muciniphila* 过度定植会降低结肠炎和结肠癌小鼠肠道 MUC 含量和肠上皮细胞之间 ZO-1、Claudin-4 等的转录和蛋白表达水平，打破了黏蛋白分泌和降解之间的动态平衡，从而使肠黏液层厚下降，最终导致小鼠的肠道屏障受到破坏[39]。因此，*A. muciniphila* 对肠炎的缓解作用与宿主健康状态存在关联，在宿主免疫缺陷或免疫稳态被破坏情况下，补充 *A. muciniphila* 反而会加剧肠炎，所以直接将 *A. muciniphila* 作为益生菌补充时需评估宿主肠黏膜健康状态。

### 1.3　增强肠黏膜屏障功能

*A. muciniphila* 作为定植于肠道黏液层的主要微生物之一，优先选择肠上皮杯状细胞分泌的黏蛋白作为能量来源，参与黏蛋白的表达，改变黏液层厚度，从而影响肠道屏障功能[40]。全基因组测序结果显示 *A. muciniphila* 约有 14% 的基因能编码黏蛋白降解酶，可生成蛋白酶、糖苷酶、唾液酸酶和硫酸酯酶等 78 种[4]，通过黏蛋白的发酵和降解释放硫酸盐和短链脂肪酸（short-chain fatty acids, SCFAs），其中所产生的 SCFAs 能够支持 *A. muciniphila* 本身和其他肠道菌（如普通拟杆菌和粪厌氧棒状菌[41−42]）的生存。无菌小鼠在直接补充 *A. muciniphila* 活菌制剂后，该菌能在回肠、盲肠和结肠黏膜中距离上皮细胞约 50 μm 处聚集、定植和生长，其中在盲肠段的丰度高达 $10^{10}$ CFU/g，且能显著影响结肠调节（免疫）细胞增殖和分化的生长因子（Igf1 等）、细胞表面分子（Cd19、Cd37）、磷酸酶（Ptprc 或 Cd45）、蛋白激酶（Lck、Fyn）等的表达[43]。另外，给 DSS 诱导急性结肠炎小鼠灌胃 *A. muciniphila*，在缓解肠炎的同时也能增加肠黏膜杯状细胞数量并促进黏蛋白的表达，并且发现 *A. muciniphila* 缓解肠道的作用与 NLRP3 炎性小体通路激活有关[44]。另外，还有研究发现，补充 *A. muciniphila* 可防止与年龄相关的结肠黏液层厚度下降，并减轻老年时的炎症和免疫相关过程[45]，甚至能适度延长小鼠的寿命[46]，这表明补充 *A. muciniphila* 有助于促进健康老龄化。Caco-2 与 HT-29 细胞模型上的研究也同样证实了 *A. muciniphila* 具有增强肠道黏膜屏障的作用，显著增加跨上皮间电阻，促进肠细胞增殖、保障上皮细胞完整性和增强体外细胞的屏障功能，并促进损伤部位黏膜的修复[47]。除此之外，Chelakkot 等[48] 研究发现，与健康个体相比，T2DM 患者粪便中 AmEVs 数量降低，并且给 HFD 诱导 T2DM 的小鼠补充 AmEVs 可以增强其肠道屏障的紧密连接功能，减少体重增加并改善葡萄糖耐量。Ashrafian 等[49] 对比 *A. muciniphila* 和 AmEVs

对 HFD 模型小鼠的影响，结果表明喂养此两种物质都可以改善小鼠肠道屏障的完整性、炎症、能量平衡和血液参数（即血脂和葡萄糖水平），但与 *A. muciniphila* 本身相比，AmEVs 导致小鼠的身体和脂肪重量损失更显著。以上研究结果表明 *A. muciniphila* 及其 EVs 与肠道稳态存在紧密联系，突出了它们在相关疾病治疗中的积极作用，表现 AmEVs 在未来作为新的治疗策略来增强肠道屏障功能的可能性。

## 2 *Akkermansia muciniphila* 益生作用的分子机制

大量研究证明了 *A. muciniphila* 在调节糖脂代谢和维持肠道健康方面的益生功能，其中作用机制主要是以下四个方面（图 1）：调节 AMP 活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）信号通路；调节内源性大麻素系统（endogenous cannabinoid system，ECS）；介宿主炎症反应。

### 2.1 调节 AMP 活化蛋白激酶（AMPK）信号通路

AMPK 作为葡萄糖和脂质代谢的关键调节因子，是葡萄糖生成的重要抑制因子，激活 AMPK 可影响葡萄糖生成关键酶的表达以及其他多种代谢途径的发生，并在调节葡萄糖和脂质代谢中发挥作用[50]。AMPK 不仅是调节糖脂代谢酶活性和促进糖原生成的关键转录因子，还是能量平衡的调节因子，能够通过协调各种代谢途径（如脂质代谢[51]、葡萄糖代谢[52]和线粒体稳态[53]）来平衡机体的营养供应和能量需求。补充 *A. muciniphila* 可以使小鼠肝脏和肌肉中胰岛素下游信号通路分子磷酸化蛋白激酶的蛋白水平增加，并抑制葡萄糖-6-磷酸酶（glucose-6-phosphatase，G6Pase）、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶（phosphoenolpyruvate carboxykinase，PEPCK）等糖异生关键酶的表达水平有关，从而使肝脏和肌肉的胰岛素敏感性和对血糖的处理能力增加[54]，*A. muciniphila* 对糖脂代谢的调控可能与糖异生的关键酶（如 G6Pase、PEPCK）有关。这一观点在 *A. muciniphila* 亚型（*A. muciniphila*$^{sub}$，即 I 亚型 GP01 株）改善奥氮平诱导的代谢综合征研究中得到了证实，发现 *A. muciniphila* GP01 能缓解奥氮平导致的高血糖，并降低关键酶 G6Pase 和 PEPCK 的水平[55]。此外，连续 4 周对 T2DM 大鼠进行黑豆壳和黑米花青素提取物灌胃，在增加 *A. muciniphila* 丰度的同时能抑制 G6Pase 和 PEPCK 表达，并激活 AMP 活化蛋白激酶（AMPK）信号通路[56]，说明 *A. muciniphila* 可能通过 AMPK 途径调节 G6Pase、PEPCK 和其他糖原生成关键酶表达的。在 Caco-2 细胞模型中的研究证明了无论是 *A. muciniphila* 活菌还是经过巴氏杀菌灭活的 *A. muciniphila* 能够通过 TLR2/AMPK/NF$\kappa$B 缓解由 LPS 诱导肠道屏障功能紊乱[57]。AMPK 磷酸化抑制下游分子调控 CREB 调控转录辅激活因子（TORC2），从而阻止其与 cAMP 反应元件结合蛋白结合转录表达过氧化物酶体增殖激活受体 $\gamma$ 辅激活因子 1-$\alpha$（PGC1-$\alpha$），最终降低 PGC1-$\alpha$ 对 G6Pase 和 PEPCK 的转录表达，从而抑制肝糖原生成[58−61]。此外，AMPK 的激活可诱导体内糖原合成酶激酶 3（GSK3）磷酸化水平升高，导致调节糖原合成最后一步的关键酶—糖原合成酶表达水平升高[62]。长期激活 AMPK 还能降低固醇调节元件结合蛋白-1c（SREBP-1c）的转录活性，下调脂肪酸合成酶（FAS）、丙酮酸激酶（PK）和其他脂肪生成相关基因的表达，从而通过促进脂肪氧化来调节脂肪沉积[63]。与此同

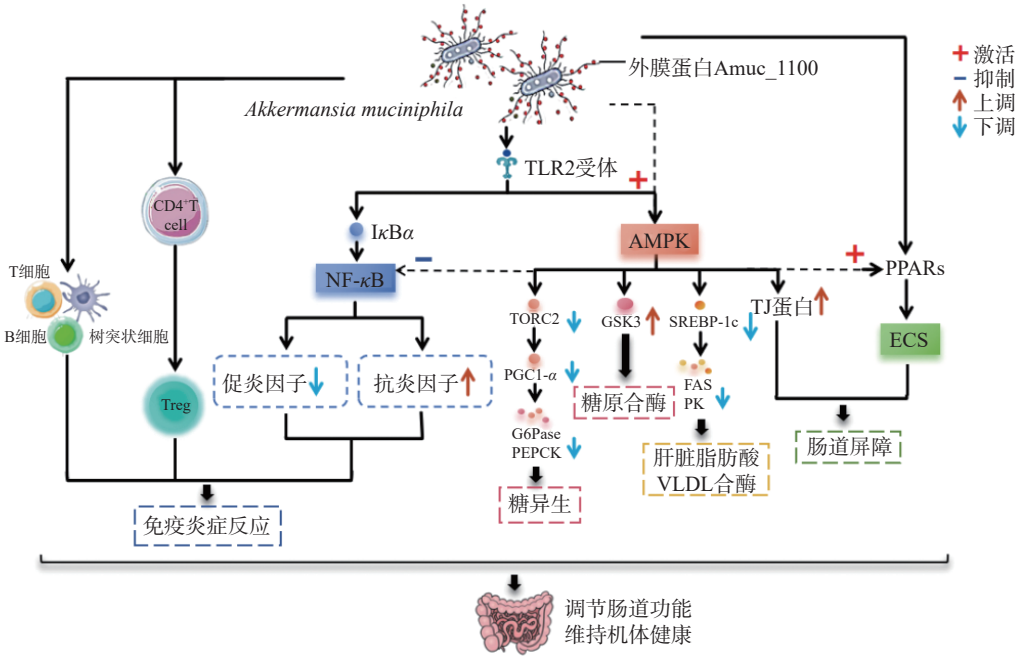


图 1 嗜黏蛋白阿克曼菌作用机制示意图（总结自文献 [11,15,21,54−63,81−83,88,91−93]）

Fig.1 Mechanism of action of *Akkermansia muciniphila* (summary from the literature[11,15,21,54−63,81−83,88,91−93])

时，有研究发现二甲双胍[15,64]、鹰茶[65] 等物质在预防或治疗代谢综合征（MetS）方面的作用机制与激活 AMPK 途径有关，但在这些物质作用的同时也出现 *A. muciniphila* 丰度的增加，这些物质可能是通过促进 *A. muciniphila* 的生长作用于 AMPK 途径，从而实现对糖脂代谢的调节。

### 2.2　调节内源性大麻素系统

内源性大麻素系统（endogenous cannabinoid system, ECS）可对抗炎症和胃肠道异常分泌，在肠道和脂肪组织的生理学中发挥重要作用，是许多消化系统疾病，如肠道疾病、肠易激综合征和分泌相关疾病的治疗靶点[66−67]。ECS 是一种内源性的复杂稳态调控信号网络系统，由大麻素受体（CBRs）、其内源性配体以及参与内源性大麻素合成和降解的酶组成[68−69]。CBRs 主要包括 1 型大麻素受体（cannabinoid receptor type 1, $CB_1$）、2 型大麻素受体（cannabinoid receptor type 2, $CB_2$）、过氧化物酶体增殖激活受体（peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs）和其他 G 蛋白偶联受体（GPCRs）[67,70]。$CB_1$ 的激活可增加 SREBP-1c 的表达，进而形成与脂肪肝和高甘油三酯血症相关的表型[71−72]。$CB_2$ 主要在免疫细胞和造血细胞中表达，激活 $CB_2$ 可改善脂肪变性和抗纤维化反应[71,73]。PPARs（分为 PPAR$\alpha$、PPAR$\beta/\delta$ 和 PPAR$\gamma$ 共 3 种不同的亚型）参与调节涉及脂肪酸摄取和氧化、脂质和碳水化合物代谢、炎症和细胞增殖的基因[74−75]，一旦被多种合成和内源性配体激活，它们就会调节下游靶基因的转录[76]。因此，在生理和病理条件下被激活的核受体被认为是内源性大麻素的新靶点[77]。最新研究表明，肠道微生物群与 PPARs 之间存在直接的相互作用，肠道微生物群可能会诱导 PPARs 的表达和激活[78−79]。对 HFD 诱导的 NASH 大鼠饲喂白藜芦醇通过调节 ECS 维持肠道屏障的完整性和抑制肠道炎症，结果显示白藜芦醇增加了肠道 *A. muciniphila* 相对丰度，说明 *A. muciniphila* 与 ECS 之间可能存在关联[80]。直接灌胃 *A. muciniphila* 可以增加 HFD 模型小鼠回肠中 2-OG、2-AG 和 2-PG 的水平，并起到预防肥胖的效果[11]，这可能与 *A. muciniphila* 通过影响 CBRs（尤其是 PPARs）调节机体能量平衡有关[74]。肖琳等[81] 研究表明 *A. muciniphila* 活菌灌胃能上调结肠组织中 $CB_2$ mRNA 的含量和表达量，并起到改善肠道活动功能的作用以及改善肠道因素对内脏高敏的影响，但在不同条件下对 $CB_2$ 表达的影响不同[32]。进一步研究发现，*A. muciniphila* 活菌、灭活菌及其菌体成分衍生物对 *CBRs* 基因表达的影响并不完全同，但全都对 *PPARs* 基因的转录表现积极效应[82]，以上研究结果说明主要是通过影响 *PPARs* 基因的表达水平来调节 ECS。另外，有研究提出乙酸通过肝脏中的 AMPK 介导上调 *PPARα* 基因和脂肪酸氧化相关蛋白来抑制体内脂肪和肝脏脂质的积累[83]，而乙酸作为细菌代谢物 SCFAs 的主要组成，这说明 *A. muciniphila* 可能主要是通过产生 SCFAs 来促进 *PPARs* 相关基因的表达从而调节 ECS。以上研究表明，*A. muciniphila* 可能是通过 AMPK 途径间接或直接的影响 *PPARs* 基因的表达水平来调节 ECS，从而进一步发挥益生功能，但具体作用机制仍有待研究。

### 2.3　介导炎症反应

肠道微生物群还能刺激宿主免疫力，防止病原体定植和健康微生物群落被破坏后导致的本地病原菌过度生长[84]。*A. muciniphila* 是肠道中参与免疫调节和增强肠道屏障功能的微生物之一，它能增强宿主先天性免疫反应，并在增强肠道屏障功能方面发挥作用[11,85]。基于不同模型背景下，研究结果均显示 *A. muciniphila* 具有良好的介导炎症的反应特性，而其主要是通过 2 种模式介导炎症反应：激活 TLR2 受体和调节肠道免疫细胞组成。

2.3.1　激活 TLR2 受体　在肠道中，最有代表性的模式识别受体是肠道中的 Toll 样受体（Toll-like receptor, TLRs），它可以通过识别特定生物保守分子成分激活相应信号通路诱导机体炎症反应的天然免疫受体，是连接特异性和非特异性免疫的桥梁。在炎症性疾病发生发展过程中，有研究显示 *A. muciniphila* 可特异性激活 TLR2 受体[85−86]。

TLR2 作为 TLRs 主要类型之一，能够通过介导相关信号途径来抑制下游核转录因子-$\kappa$B（nuclear transcription factor $\kappa$B, NF-$\kappa$B）的表达。TLR2/NF-$\kappa$B 信号通路在等炎症发生、发展等方面起关键作用，与多种细胞的活动、代谢调节等密切相关[87]。有研究表明 *A. muciniphila* 可以通过激活 TLR2 受体抑制 NF-$\kappa$B 信号通路[61]，其中作用机制可能是与 *A. muciniphila* 处理会增加小鼠肝脏中 NF-$\kappa$B 抑制蛋白—I$\kappa$B$\alpha$ 的蛋白水平有关[88]，此炎症信号通路的抑制能降低炎症因子的表达，避免炎症性反应持续性的发生。另外，*A. muciniphila* 通过调节该信号通路也能降低 TNF-$\alpha$、IL-1$\beta$、IL-2 和 IFN-$\gamma$ 等促炎因子的表达，增强转化生长因子-$\beta$（TGF-$\beta$）和 IL-10 等抗炎因子的表达[57]。基于以上结果，表明 *A. muciniphila* 能够通过调节 TLR2/NF-$\kappa$B 信号通路从而发挥抗炎作用，达到抑制炎症的发生发展的效果。除此之外，仅 *A. muciniphila* 的外膜蛋白 Amuc_1100 也可以激活 TLR2，并提高 TJ 蛋白表达，使血浆脂多糖浓度正常化，最终改善高胆固醇血症，减轻高脂血症小鼠的炎症反应[21]。同时，Amuc_1100 与肠上皮细胞表面的 TLR2 结合后可以激活 AMPK 通路，从而增加 ZO-1 的表达，并同时抑制孔隙生成蛋白 Claudin-2 的表达[57]，而这种双重调控作用在介导炎症反应的同时还可以维护肠道屏障的完整性。总之，*A. muciniphila* 通过激活 TLR2 不仅能抑制 NF-$\kappa$B 信号通路，还可以调节 AMPK 信号通路，且 *A. muciniphila* 激活 TLR2 受体的关键可能是在于其外膜蛋

白 Amuc_1100。

2.3.2 调节肠道免疫细胞组成 肠道中 $CD4^+$T 细胞向辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)1/Th2、Th17/Treg 的分化平衡能够维持肠道免疫稳态, Th1/Th2、Th17/Treg 比值升高引起的免疫稳态失衡则会诱导肠道炎症反应[89−90]。在肠炎疾病的发展过程中, *A. muciniphila* 能促进 $CD4^+$T 细胞向 Treg 细胞分化, 并将 $CD4^+$T 细胞重新编程为 Treg 谱系, 从而增加 Treg 的绝对数量和占 $CD4^+$T 细胞的百分比, 从而调节机体免疫功能, 缓解肠道炎性损伤[15,91]。Treg 细胞表达转录因子 Foxp3 在限制肠道炎症反应方面起关键作用[92], 而口服 *A. muciniphila* 可以诱导内脏脂肪组织中的 $Foxp3^+$Treg 细胞, 从而显著增强 HFD 小鼠糖耐量并减轻脂肪组织炎症[15]。

*A. muciniphila* 不仅可以影响 $CD4^+$T 细胞的分化方向, 还能通过调节免疫细胞组成来影响机体免疫系统。Katiraei 等[93] 研究发现补充 *A. muciniphila* 可以增加肠系膜淋巴结(mesenteric lymph node, mLN)的 B 细胞总数, 显著减少中性粒细胞和 T 细胞总数以及树突状细胞(dendritic cells, DC)上抗原肽复合体 MHCII 的表达以及 B 细胞上共刺激信号 CD86 的表达, 其中 MHCII 和 CD86 都参与 T 细胞介导的免疫反应, 最终减少 mLN 中促炎性 T 细胞介导的免疫反应, 这表明 *A. muciniphila* 可影响 mLN 中免疫细胞的组成并可能降低免疫细胞的活化状态, 从而发挥免疫调节特性。除此之外, 有研究发现 SCFAs 也能调节多种与免疫相关细胞的增殖、分化和激活, 直接影响免疫细胞和免疫调节器来维持内环境稳态[94], 比如抑制单核细胞(Monocyte)、巨噬细胞(Macrophage)和 DC 的成熟, 降低促炎细胞因子的产生[95−96], 同时 SCFAs 还可以直接与免疫细胞相互作用, 减少全身炎症[97], 这说明 *A. muciniphila* 调节免疫细胞的组成可能与其代谢物有关。以上研究结果表明, 在机体正常健康状态时, 体内免疫细胞分化处于动态平衡, 而当机体处于炎症状态时, 此平衡被破坏而外源性补充 *A. muciniphila* 活菌或利用植物提取物[98−99]、天然生物活性肽[100] 等生物活性物质提高该菌丰度后, *A. muciniphila* 的增加可以通过调节相关免疫细胞的增殖、分化, 维持免疫稳态, 从而进一步缓解机体炎症情况。综上所述, *A. muciniphila* 与机体免疫过程有密切的联系, 往往可以影响相关免疫细胞和免疫因子介导炎症反应从而维持机体肠道健康状态。

## 3 *Akkermansia muciniphila* 应用存在的问题

### 3.1 安全且有效的活菌补充剂量范围

*A. muciniphila* 活菌和巴氏灭活菌已被证明安全性较好且以进入临床试验阶段[18,101], 结果显示短期内无不良反应。但是, Shin 等[15] 发现补充 $4.0\times10^6$ CFU 活菌并不能改善高脂饮食小鼠的糖耐量受损。由此可见, *A. muciniphila* 益生菌效应的产生可能与补充剂量有关。而且, 有研究显示在宿主免疫缺陷或免疫稳态被破坏情况下, 补充 *A. muciniphila* 反而会加剧肠炎[37−39], 所以直接将 *A. muciniphila* 作为益生菌补充时需对宿主肠黏膜健康状态进行评估从而保证活菌在安全补充剂量范围内。另外, *A. muciniphila* 在制备、储存和胃肠道通过过程中的存活率及最终在肠道内的定植率也均未知, 所以如何提供安全且有效的 *A. muciniphila* 活菌补充剂量是一个亟需解决的问题。

### 3.2 工业化生产工艺及成本

*A. muciniphila* 工业化生产工艺和成本是将其商品化开发过程中亟待解决的关键问题。目前体外培养 *A. muciniphila* 的传统方法是将脑心浸液肉汤或其与猪胃粘蛋白混合液置于厌氧环境中进行静态培养[42,102−103], 但这种方法面临底物利用率和生物量低的问题。随着研究的深入, 考虑到培养基中所使用的黏蛋白复杂且成本较高, 有人提出使用葡萄糖和 N-乙酰葡糖胺作为碳源来发酵培养 *A. muciniphila*[104]。然而, 与其他益生菌的培养密度相比, 这种方法在工业上仍相对不经济, 所以大规模、低成本、高效率地培养 *A. muciniphila* 仍值得进一步探索。近年, Wu 等[105] 优化了摇瓶中的培养条件, 并采用 pH 控制策略在 5 升生物反应器中进行了放大培养, 结果显示在最佳条件下, 生物反应器中的最大 $OD_{600}$ 可以达到 13.03($1.03\times10^{10}$ CFU/mL), 这是目前报道的使用唯一碳源(葡萄糖)的最高水平。该研究方法在不影响细菌的生物功能和降低工业化生产成本的前提下, 实现了 *A. muciniphila* 的高细胞密度培养, 但其可行性仍需在实践中进一步确定。

此外, *A. muciniphila* 还未列于我国国家卫生健康委颁布的《可用于食品的菌种名单》和《可用于婴幼儿食品的菌种名单》。鉴于目前 *A. muciniphila* 活菌应用存在的问题及挑战, *A. muciniphila* 来源的后生元产品或通过外源性添加营养活性物质提高该菌在体内的丰度表现出优越性。多项研究表明, *A. muciniphila* 的成分或其代谢物也能在动物机体中发挥与活菌相似甚至更优越的益生作用。近年来, 一种工程菌株 *Lactococcus lactis* NZP9 成功地表达和分泌了来自 *A. muciniphila* BAA-835 的 P9 蛋白。此外, *Lactococcus lactis* NZP9 上清液中的 P9 蛋白使肠道 L 细胞分泌的 GLP-1 增加了 5.5 倍[106], 这表明 *A. muciniphila* 源的后生元产品在未来取代 *A. muciniphila* 活菌投入生产的潜力巨大。

## 4 结论与展望

嗜黏蛋白阿克曼菌 *A. muciniphila* 作为一种在婴幼儿肠道内早期存活和定植的肠道菌, 与婴幼儿早期肠道菌群平衡及后期机体免疫功能的完善密切相关, 其在消化道中分布及丰度影响着机体健康。另外, 该菌在调节糖脂代谢、缓解肠道炎症、增强肠道屏障功能等方面的重要益生功能已得到证实, 其中分

子作用机制包括 *A. muciniphila* 可以直接或间接的调控 AMPK 信号通路来维持血糖平衡、激活 CBRs 从而调节 ECS 来增强肠道屏障功能、激活 TLR2 抑制 NF-$\kappa$B 信号通路和调节肠道免疫细胞组成来介导肠道炎症反应。

*A. muciniphila* 展现出开发为新型益生菌的巨大潜力，但是目前该菌在活菌应用方面还存在安全且有效的补充剂量范围待确定、低成本高密度工业化生产工艺待挖掘、与宿主健康状态之间相互作用机制待阐明等问题，故当前应用如 AmEVs、Amuc_1100、P9 蛋白等 *A. muciniphila* 来源的后生元产品在安全及高效生产方面表现出优越性。

综上所述，未来可从以下 4 个方面继续开展将 *A. muciniphila* 开发为益生菌制剂的研究探索：a.开发 *A. muciniphila* 源后生元产品；b.确定 *A. muciniphila* 活菌安全且有效的补充剂量范围；c.实现低成本高密度的培养 *A. muciniphila*；d.阐明 *A. muciniphila* 与宿主健康状态之间相互作用机制。



## 参考文献

[1] ZHENG X J, XIE G X, ZHAO A H, et al. The footprints of gut microbial-mammalian co-metabolism[J]. Journal of Proteome Research, 2011, 10(12): 5512−5522.

[2] XIE G X, LI X, LI H K, et al. Toward personalized nutrition: comprehensive phytoprofiling and metabotyping[J]. Journal of Proteome Research, 2013, 12(4): 1547−1559.

[3] DERRIEN M, VAUGHAN E E, PLUGGE C M, et al. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium[J]. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 2004, 54(Pt 5): 1469−1476.

[4] VAN PASSEL M W, 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.

[5] GEERLINGS S Y, KOSTOPOULOS I, de VOS W M, et al. *Akkermansia muciniphila* in the human gastrointestinal tract: When, where, and how?[J]. Microorganisms, 2018, 6(3): 75.

[6] OTTMAN N. Host immunostimulation and substrate utilization of the gut symbiont *Akkermansia muciniphila*[D]. Wageningen: Wageningen University, 2015.

[7] 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]. Applied and Environmental Microbiology, 2008, 74(5): 1646−1648.

[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]. Applied and Environmental Microbiology, 2007, 73(23): 7767−7770.

[9] KONG F L, HUA Y T, ZENG B, et al. Gut microbiota signatures of longevity[J]. Current Biology, 2016, 26(18): R832−R833.

[10] ELLEKILDE M, KRYCH L, HANSEN C H, et al. Characterization of the gut microbiota in leptin deficient obese mice-Correlation to inflammatory and diabetic parameters[J]. Research in Veterinary Science, 2014, 96(2): 241−250.

[11] EVERARD A, BELZER C, GEURTS L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2013, 110(22): 9066−9071.

[12] 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.

[13] 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.

[14] FORSLUND K, HILDEBRAND F, NIELSEN T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota[J]. Nature, 2015, 528(7581): 262−266.

[15] 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.

[16] HANSEN C H, KRYCH L, NIELSEN D S, et al. Early life treatment with vancomycin propagates *Akkermansia muciniphila* and reduces diabetes incidence in the NOD mouse[J]. Diabetologia, 2012, 55(8): 2285−2294.

[17] DEPOMMIER C, EVERARD A, DRUART C, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: A proof-of-concept exploratory study[J]. Nature Medicine, 2019, 25(7): 1096−1103.

[18] ZHANG L, QIN Q Q, LIU M N, et al. *Akkermansia muciniphila* can reduce the damage of gluco/lipotoxicity, oxidative stress and inflammation, and normalize intestine microbiota in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Pathogens and Disease, 2018, 76(4).

[19] HAN Y Q, LING Q, WU L, et al. *Akkermansia muciniphila* inhibits nonalcoholic steatohepatitis by orchestrating TLR2-activated gammadeltaT17 cell and macrophage polarization[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2221485.

[20] 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.

[21] 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]. Nature Medicine, 2017, 23(1): 107−113.

[22] 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]. Nature Microbiology, 2021, 6(5): 563−573.

[23] CHENG J Y, LEI Z Y, FANG C, et al. Pasteurized *Akkermansia muciniphila* and its outer membrane protein Amuc_1100 alleviate alcoholic liver disease through modulating gut microbiota and host metabolism[J]. Food Bioscience, 2024, 59: 104072.

[24] DEPOMMIER C, van HUL M, EVERARD A, et al. Pasteurized *Akkermansia muciniphila* increases whole-body energy expenditure and fecal energy excretion in diet-induced obese mice[J]. Gut

Microbes, 2020, 11(5): 1231−1245.
[25] WEI F X, YANG X Y, ZHANG M H, et al. *Akkermansia muciniphila* enhances egg quality and the lipid profile of egg yolk by improving lipid metabolism[J]. Frontiers in Microbiology, 2022, 13: 927245.
[26] YANG G K, JIANG A X, CAI H M, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* improved glucose metabolism disorder in common carp (*Cyprinus carpio* L.)[J]. Aquaculture, 2023, 572: 739465.
[27] SALMINEN S, COLLADO M C, ENDO A, et al. The international scientific association of probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2021, 18(9): 649−667.
[28] HALFVARSON J, BRISLAWN C J, LAMENDELLA R, et al. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease[J]. Nature Microbiology, 2017, 2: 17004.
[29] MACCHIONE I G, LOPETUSO L R, IANIRO G, et al. *Akkermansia muciniphila*: Key player in metabolic and gastrointestinal disorders[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2019, 23(18): 8075−8083.
[30] MORGAN X C, KABAKCHIEV B, WALDRON L, et al. Associations between host gene expression, the mucosal microbiome, and clinical outcome in the pelvic pouch of patients with inflammatory bowel disease[J]. Genome Biology, 2015, 16(1): 67.
[31] LOPEZ-SILES M, ENRICH-CAPO N, ALDEGUER X, et al. Alterations in the abundance and co-occurrence of *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* in the colonic mucosa of inflammatory bowel disease subjects[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2018, 8: 281.
[32] 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]. Frontiers in Microbiology, 2019, 10: 2259.
[33] 纪漫萍. *Akkermansia muciniphila* 对肠黏膜屏障的保护作用及机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2021. [JI M P. The protective effect and mechanism of Akkermansia muciniphila on intestinal mucosal barrier[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2021.]
[34] 杨鑫. 山羊 *Akkermansia muciniphila* 的分离鉴定及其对肠道免疫的影响[D]. 重庆: 西南大学, 2022. [YANG X. Isolation and identification of *Akkermansia muciniphila* from goats and its impact on intestinal immunity[D]. Chongqing: Southwest University, 2022.]
[35] ZHENG T, HAO H N, LIU Q Q, et al. Effect of extracelluar vesicles derived from *Akkermansia muciniphila* on intestinal barrier in colitis mice[J]. Nutrients, 2023, 15(22): 4722.
[36] 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.
[37] 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.
[38] SEREGIN S S, GOLOVCHENKO N, SCHAF B, et al. NLRP6 protects $IL10^{-/-}$ mice from colitis by limiting colonization of *Akkermansia muciniphila*[J]. Cell Reports, 2017, 19(4): 733−745.
[39] QU S, ZHENG Y H, HUANG Y C, et al. Excessive consumption of mucin by over-colonized *Akkermansia muciniphila* promotes intestinal barrier damage during malignant intestinal environment[J]. Frontiers in Microbiology, 2023, 14: 1111911.
[40] OTTMAN N, DAVIDS M, SUAREZ-DIEZ M, et al. Genome-scale model and omics analysis of metabolic capacities of *Akkermansia muciniphila* reveal a preferential mucin-degrading lifestyle[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2017, 83(18)e01014-17.
[41] PNG C W, LINDEN 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]. American Journal of Gastroenterology, 2010, 105(11): 2420−2428.
[42] CHIA L W, HORNUNG B, AALVINK S, et al. Deciphering the trophic interaction between *Akkermansia muciniphila* and the butyrogenic gut commensal *Anaerostipes caccae* using a metatranscriptomic approach[J]. Antonie Van Leeuwenhoek International Journal of General and Molecular Microbiology, 2018, 111(6): 859−873.
[43] DERRIEN M, van BAARLEN P, HOOIVELD G, et al. Modulation of mucosal immune response, tolerance, and proliferation in mice colonized by the mucin-degrader *Akkermansia muciniphila*[J]. Frontiers in Microbiology, 2011, 2: 166.
[44] QU S W, FAN L N, QI Y D, et al. *Akkermansia muciniphila* alleviates dextran sulfate sodium (DSS)-induced acute colitis by NLRP3 activation[J]. Microbiology Spectrum, 2021, 9(2): e73021.
[45] 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 (-/Delta7) mice[J]. Immunity & Ageing, 2019, 16: 6.
[46] BARCENA C, VALDES-MAS R, MAYORAL P, et al. Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice[J]. Nature Medicine, 2019, 25(8): 1234−1242.
[47] REUNANEN J, KAINULAINEN V, HUUSKONEN L, et al. *Akkermansia muciniphila* adheres to enterocytes and strengthens the integrity of the epithelial cell layer[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2015, 81(11): 3655−3662.
[48] CHELAKKOT C, CHOI Y, KIM D K, et al. *Akkermansia muciniphila*-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions[J]. Experimental and Molecular Medicine, 2018, 50(2): e450.
[49] 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]. Frontiers in Microbiology, 2019, 10: 2155.
[50] GARCIA D, SHAW R J. AMPK: Mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance[J]. Molecular Cell, 2017, 66(6): 789−800.
[51] AHMADIAN M, ABBOTT M J, TANG T, et al. Desnutrin/ATGL is regulated by AMPK and is required for a brown adipose phenotype[J]. Cell Metabolism, 2011, 13(6): 739−748.
[52] WU N, ZHENG B, SHAYWITZ A, et al. AMPK-dependent degradation of TXNIP upon energy stress leads to enhanced glucose uptake via GLUT1[J]. Molecular Cell, 2013, 49(6): 1167−1175.
[53] EGAN D F, SHACKELFORD D B, MIHAYLOVA M M, et al. Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy[J]. Science, 2011, 331(6016): 456−461.

［54］ 赵少倩. 人类肠道常驻菌 *Akkermansia muciniphila*、*Bacteroides uniformis* 改善糖脂代谢的作用及机制研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2016. ［ZHAO S Q. The role and mechanism of *Akkermansia muciniphila* and *Bacteroides uniformis*, resident bacteria in the human gut, in improving glucose and lipid metabolism [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2016.］

［55］ HUANG D Q, GAO J, LI C, et al. A potential probiotic bacterium for antipsychotic-induced metabolic syndrome: Mechanisms underpinning how *Akkermansia muciniphila* subtype improves olanzapine-induced glucose homeostasis in mice[J]. Psychopharmacology, 2021, 238(9): 2543−2553.

［56］ SUN M B, LI D, HUA M, et al. Black bean husk and black rice anthocyanin extracts modulated gut microbiota and serum metabolites for improvement in type 2 diabetic rats[J]. Food & Function, 2022, 13(13): 7377−7391.

［57］ 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-kappaB through TLR2 in Caco-2 cells[J]. Nutrients, 2022, 14(4):764.

［58］ XIA X, YAN J H, SHEN Y F, et al. Berberine improves glucose metabolism in diabetic rats by inhibition of hepatic gluconeogenesis[J]. PLoS One, 2011, 6(2): e16556.

［59］ LE L J, TUTEJA G, WHITE P, et al. CRTC2 (TORC2) contributes to the transcriptional response to fasting in the liver but is not required for the maintenance of glucose homeostasis[J]. Cell Metab, 2009, 10(1): 55−62.

［60］ LIU Y, DENTIN R, CHEN D, et al. A fasting inducible switch modulates gluconeogenesis via activator/coactivator exchange[J]. Nature, 2008, 456(7219): 269−273.

［61］ MONTMINY M, KOO S H, ZHANG X. The CREB family: Key regulators of hepatic metabolism[J]. Ann Endocrinol(Paris), 2004, 65(1): 73−75.

［62］ HORIKE N, SAKODA H, KUSHIYAMA A, et al. AMP-activated protein kinase activation increases phosphorylation of glycogen synthase kinase 3beta and thereby reduces cAMP-responsive element transcriptional activity and phosphoenolpyruvate carboxykinase C gene expression in the liver[J]. Journal of Biological Chemistry, 2008, 283(49): 33902−33910.

［63］ STAHMANN N, WOODS A, CARLING D, et al. Thrombin activates AMP-activated protein kinase in endothelial cells via a pathway involving $Ca^{2+}$/calmodulin-dependent protein kinase kinase beta[J]. Molecular and Cellular Biology, 2006, 26(16): 5933−5945.

［64］ LIU T H, WEI H, ZHANG L J, et al. Metformin attenuates lung ischemia-reperfusion injury and necroptosis through AMPK pathway in type 2 diabetic recipient rats[J]. BMC Pulmonary Medicine, 2024, 24(1): 237.

［65］ TAO W, CAO W G, YU B, et al. Hawk tea prevents high-fat diet-induced obesity in mice by activating the AMPK/ACC/SREBP1c signaling pathways and regulating the gut microbiota[J]. Food & Function, 2022, 13(11): 6056−6071.

［66］ COHEN L, NEUMAN M G. Cannabis and the gastrointestinal tract[J]. Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2020, 23: 301−313.

［67］ BASU P P, ALOYSIUS M M, SHAH N J, et al. Review article: The endocannabinoid system in liver disease, a potential therapeutic target[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2014, 39(8): 790−801.

［68］ PERTWEE R G, HOWLETT A C, ABOOD M E, et al. International union of basic and clinical pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB(1) and CB(2) [J]. Pharmacological Reviews, 2010, 62(4): 588−631.

［69］ BAZWINSKY-WUTSCHKE I, ZIPPRICH A, DEHGHANI F. Endocannabinoid system in hepatic glucose metabolism, fatty liver disease, and cirrhosis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(10): 2516.

［70］ ALMOGI-HAZAN O, OR R. Cannabis, the endocannabinoid system and immunity-the journey from the bedside to the bench and back[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21 (12): 4448.

［71］ KUNOS G. Understanding metabolic homeostasis and imbalance: what is the role of the endocannabinoid system?[J]. American Journal of Medicine, 2007, 120(9 Suppl 1): S18-S24.

［72］ CHANDA D, KIM Y H, KIM D K, et al. Activation of cannabinoid receptor type 1 (Cb1r) disrupts hepatic insulin receptor signaling via cyclic AMP-response element-binding protein H (Crebh)-mediated induction of Lipin1 gene[J]. Journal of Biological Chemistry, 2012, 287(45): 38041−38049.

［73］ KUNOS G, OSEI-HYIAMAN D, BATKAI S, et al. Should peripheral CB(1) cannabinoid receptors be selectively targeted for therapeutic gain?[J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2009, 30 (1): 1−7.

［74］ KERSTEN S, DESVERGNE B, WAHLI W. Roles of PPARs in health and disease[J]. Nature, 2000, 405(6785): 421−424.

［75］ WAHLI W, MICHALIK L. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation[J]. Trends in Endocrinology and Metabolism, 2012, 23(7): 351−363.

［76］ MANDARD S, MULLER M, KERSTEN S. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha target genes[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2004, 61(4): 393−416.

［77］ PISTIS M, MELIS M. From surface to nuclear receptors: the endocannabinoid family extends its assets[J]. Current Medicinal Chemistry, 2010, 17(14): 1450−1467.

［78］ HASAN A U, RAHMAN A, KOBORI H. Interactions between host PPARs and gut microbiota in health and disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(2): 387.

［79］ DECARA J, RIVERA P, LOPEZ-GAMBERO A J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors: Experimental targeting for the treatment of inflammatory bowel diseases[J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11: 730.

［80］ CHEN M T, HOU P F, ZHOU M, et al. Resveratrol attenuates high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis by maintaining gut barrier integrity and inhibiting gut inflammation through regulation of the endocannabinoid system[J]. Clinical Nutrition, 2020, 39(4): 1264−1275.

［81］ 肖琳, 刘琴, 熊理守. 嗜粘蛋白阿克曼氏菌通过调控 $CB_2R$ 缓解肠易激综合征大鼠内脏高敏[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2023, 44(3): 379−385. ［XIAO Lin, LIU Qin, XIONG Lishou, et al. *Akkermansia muciniphila* alleviates visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome rats via regulating $CB_2R$[J]. Journal of Sun Yat-sen University(Medical Scienes), 2023, 44(3): 379−385.］

［82］ GHADERI F, SOTOODEHNEJADNEMATALAHI F, HAJEBRAHIMI Z, et al. Effects of active, inactive, and derivatives of *Akkermansia muciniphila* on the expression of the endocannabinoid system and *PPARs* genes[J]. Scientific Reports, 2022, 12(1): 10031.

［83］ KONDO T, KISHI M, FUSHIMI T, et al. Acetic acid upregulates the expression of genes for fatty acid oxidation enzymes in liver to suppress body fat accumulation[J]. Journal of Agricultural and

Food Chemistry, 2009, 57(13): 5982−5986.
[84] KAMADA N, CHEN G Y, INOHARA N, et al. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota[J]. Nature Immunology, 2013, 14(7): 685−690.
[85] OTTMAN N, REUNANEN J, MEIJERINK M, et al. Pili-like proteins of *Akkermansia muciniphila* modulate host immune responses and gut barrier function[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e173004.
[86] 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.
[87] 潘盛强. 基于“内病外治”探讨洋冰膏介导膝关节创伤性滑膜炎 TLR2/NF-κB 信号通路的机制研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2023. [PAN S Q. Exploring the mechanism of TLR2/NF-κB signaling pathway mediated by Yangbing Gao in traumatic synovitis of the knee joint based on "internal disease and external treatment"[D]. Lanzhou: Gansu University of Traditional Chinese Medicine, 2023.]
[88] ZHAO S Q, LIU W, WANG J Q, et al. *Akkermansia muciniphila* improves metabolic profiles by reducing inflammation in chow diet-fed mice[J]. Journal of Molecular Endocrinology, 2017, 58(1): 1−14.
[89] ZHOU Y M, HU L H, ZHANG H L, et al. Guominkang formula alleviate inflammation in eosinophilic asthma by regulating immune balance of Th1/2 and Treg/Th17 cells[J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 978421.
[90] HIRAHARA K, NAKAYAMA T. $CD4^+$ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm[J]. International Immunology, 2016, 28(4): 163−171.
[91] KUCZMA M P, SZUREK E A, CEBULA A, et al. Commensal epitopes drive differentiation of colonic T(regs)[J]. Science Advances, 2020, 6(16): eaaz3186.
[92] JOSEFOWICZ S Z, NIEC R E, KIM H Y, et al. Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal TH2 inflammation[J]. Nature, 2012, 482(7385): 395−399.
[93] KATIRAEI S, DE VRIES M R, COSTAIN A H, et al. *Akkermansia muciniphila* exerts lipid-lowering and immunomodulatory effects without affecting neointima formation in hyperlipidemic APOE*3-Leiden. CETP mice[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2020, 64(15): e1900732.
[94] CORREA-OLIVEIRA R, FACHI J L, VIEIRA A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids[J]. Clinical & Translational Immunology, 2016, 5(4): e73.
[95] RODRIGUES H G, TAKEO S F, CURI R, et al. Fatty acids as modulators of neutrophil recruitment, function and survival[J]. European Journal of Pharmacology, 2016, 785: 50−58.
[96] CHANG P V, HAO L M, OFFERMANNS S, et al. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2014, 111(6): 2247−2252.
[97] DALILE B, van OUDENHOVE L, VERVLIET B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2019, 16(8): 461−478.
[98] LI Z P, HENNING S M, LEE R P, et al. Pomegranate extract induces ellagitannin metabolite formation and changes stool microbiota in healthy volunteers[J]. Food & Function, 2015, 6(8): 2487−2495.
[99] 李杰, 张志旭. 表没食子儿茶素没食子酸酯对葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎的改善作用[J]. 食品工业科技, 2023, 44(13): 390−397. [LI Jie, ZHANG Zhixu. Improving effects of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) on dextran sulfate sodium (DSS)-Induced Colitis[J]. Science and Technology of Food Industry, 2023, 44(13): 390−397.]
[100] 邓梅, 张露, 罗晶, 等. 乌鸡肽对葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠的保护作用[J]. 食品科学, 2023, 44(19): 148−156. [DENG Mei, ZHANG Lu, LUO Jing, et al. Protective effect of *Gallus domesticlus* brisson peptides on dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in mice[J]. Food Science, 2023, 44(19): 148−156.]
[101] PERRAUDEAU F, MCMURDIE P, BULLARD J, et al. Improvements to postprandial glucose control in subjects with type 2 diabetes: A multicenter, double blind, randomized placebo-controlled trial of a novel probiotic formulation[J]. BMJ Open Diabetes Research & Care, 2020, 8(1).
[102] GUO X, ZHANG J, WU F, et al. Different subtype strains of *Akkermansia muciniphila* abundantly colonize in southern China[J]. Journal of Applied Microbiology, 2016, 120(2): 452−459.
[103] MARCIAL-COBA M S, SAABY L, KNOCHEL S, et al. Dark chocolate as a stable carrier of microencapsulated *Akkermansia muciniphila* and *Lactobacillus casei*[J]. FEMS Microbiology Letters, 2019, 366(2).
[104] SHARON Y G. A rising star: A comprehensive approach to *Akkermansia muciniphila* ecosystems, interactions and applications[D]. Wageningen: Wageningen University, 2023.
[105] WU H T, QI S H, YANG R X, et al. Strategies for high cell density cultivation of *Akkermansia muciniphila* and its potential metabolism[J]. Microbiology Spectrum, 2024, 12(1): e238623.
[106] DI W X, ZHANG Y C, ZHANG X Y, et al. Heterologous expression of P9 from *Akkermansia muciniphila* increases the GLP-1 secretion of intestinal L cells[J]. World Journal of Microbiology & Biotechnology, 2024, 40(7): 199.