

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH240326

嗜黏蛋白阿克曼菌在非酒精性脂肪性肝病中的作用

郑立婷^{1,2}, 汪哲^{1,2}, 陈玉春¹, 刘珊山^{1,2}, 解有成^{1,2}, 李初谊¹, 于晓辉¹

1 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院消化内科, 兰州 730050

2 甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000

通信作者: 于晓辉, yuxiaohui528@126.com (ORCID: 0000-0002-8633-3281)

摘要: 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 已成为全球最常见的慢性肝病, 同时也是发生肝硬化和肝细胞癌的主要原因之一, 因此及时遏止 NAFLD 的发生发展尤为重要, 但由于其复杂的发病机制, 目前尚无有效的根治手段。嗜黏蛋白阿克曼菌 (Akk 菌) 作为新一代益生菌, 能够改善机体代谢紊乱。越来越多的研究表明, Akk 菌对代谢性疾病, 尤其是 NAFLD 有潜在的治疗作用。因此, 本文就 Akk 菌在 NAFLD 中的作用机制作简要综述, 旨在为 NAFLD 的治疗改进和开创新疗法提供新思路。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 阿克曼菌属; 治疗学

基金项目: 甘肃省非感染性肝病临床医学研究中心 (21JR7RA017); 联勤保障部队第九四〇医院肝病临床医学研究中心 (2021yxky079); 甘肃省卫健委科研管理项目 (GSWSKY2021-047)

Role of *Akkermansia muciniphila* in nonalcoholic fatty liver disease

ZHENG Liting^{1,2}, WANG Zhe^{1,2}, CHEN Yuchun¹, LIU Shanshan^{1,2}, XIE Youcheng^{1,2}, LI Chuyi¹, YU Xiaohui¹. (1. Department of Gastroenterology, The 940th Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou 730050, China; 2. The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

Corresponding author: YU Xiaohui, yuxiaohui528@126.com (ORCID: 0000-0002-8633-3281)

Abstract: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most common chronic liver disease in the world, and it is also one of the main causes of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, so it is particularly important to curb the development and progression of NAFLD in a timely manner. However, due to its complex pathogenesis, there are currently no effective methods for radical treatment. As a new generation of probiotics, *Akkermansia muciniphila* (Akk bacteria) can improve metabolic disorders of the body, and more and more studies have shown that Akk bacteria have a potential therapeutic effect on metabolic diseases, especially NAFLD. Therefore, this article briefly reviews the mechanism of action of Akk bacteria in NAFLD, in order to provide new ideas for improving the treatment of NAFLD and creating new therapies.

Key words: Non-alcoholic Fatty Liver Disease; Akkermansia; Therapeutics

Research funding: Gansu Province Clinical Research Center for Noninfectious Liver Diseases (21JR7RA017); Liver Disease Clinical Medicine Research Center of the 940th Hospital of Joint Service Support Force (2021yxky079); Scientific Research Management Project of Gansu Province Health Commission (GSWSKY2021-047)

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 已成为目前最常见的慢性肝病, 全球发病率已超过 32.4%^[1]。NAFLD 包括非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver, NAFL) 和非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH), 可进展为肝硬化、肝细胞癌^[2-3]。此外, NAFLD 还会累及肝外多个

脏器, 使得发生心血管疾病、慢性肾脏疾病和呼吸系统疾病的概率增加^[4]。NAFLD 的病理生理学机制复杂, 目前尚不明确, 尽管调整饮食和生活方式可以有效地控制 NAFLD, 但随着疾病的进展, 药物是治疗 NAFLD 的必要手段, 然而目前并没有被批准用于治疗 NAFLD 的特效

药物,因此寻找治疗 NAFLD 的有效方法已成为临床研究的当务之急^[5]。肠道菌群是一个复杂而动态的生态系统,蕴藏着数以万计的微生物群体,在维持人类健康方面发挥着重要作用,肠道菌群与宿主之间的相互作用有助于机体维持肠道上皮屏障的完整及免疫系统的发育和成熟^[6]。肠道菌群紊乱可导致黏膜免疫反应失调,从而诱发 NAFLD^[7]。嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*,简称 Akk 菌)为一种很有潜力的益生菌,是一种严格厌氧、革兰阴性的黏蛋白降解菌,占健康成年人肠道细菌总数的 1%~3%^[8]。Akk 菌在治疗代谢性疾病及免疫性疾病方面具有显著优势^[9-10],同时具有缓解慢性肝病尤其是 NAFLD 的潜力^[11]。因此,深入了解 Akk 菌在 NAFLD 中的作用机制,对于未来研发治疗 NAFLD 的药物,改善 NAFLD 患者的预后具有重要的指导意义。

1 Akk 菌概述

Akk 菌隶属于韦氏杆菌属,主要定植于肠道外层的黏蛋白中,以黏蛋白为主要能量来源,产生自身生长繁殖所需的氨基酸和糖基^[12]。此外,Akk 菌还能够调节黏蛋白活性,对肠黏膜屏障起到增强作用。研究^[13]表明,给予 Akk 菌后,小鼠肠道杯状细胞和潘氏细胞的数量明显增加。并且 Akk 菌分解黏蛋白产生的短链脂肪酸能够调节机体免疫,增加抗菌肽合成,保持肠道内环境稳态^[14]。

Akk 菌不仅在维持人体正常生理功能方面发挥作用,还与全身多系统疾病的发生发展相关^[15]。Sun 等^[16]研究发现产毒性大肠杆菌诱导小鼠发生腹泻,经 Akk 菌灌胃治疗后,腹泻率明显下降,促炎因子 IL-1、IL-6、TNF- α 水平均明显降低,病理学显示结肠固有层腺体紊乱较模型组明显减轻,杯状细胞增多,炎性细胞浸润减少。三叶因子 3 (trefoil factor family 3, TFF3)是三叶因子家族中的一员,是胃肠道黏膜损伤修复的重要因子^[17]。Bárcena 等^[18]将含有 Akk 菌的粪便移植到早衰综合征模型小鼠体内,TFF3 和抗菌肽再生胰岛衍生蛋白 3(regenerating islet-derived protein 3, Reg3)表达显著上调。通过给予早衰小鼠长达

10 周的 Akk 菌治疗后发现,小鼠骨髓中 B 淋巴细胞数量增多,派氏淋巴结中活化的 CD80⁺B 淋巴细胞、CD273⁺B 淋巴细胞数量减少,脾和肠系膜淋巴结中巨噬细胞数量增加、Ly6C⁺ 单核细胞数量减少,小鼠生存时期明显延长^[19]。此外,在酒精性肝病小鼠模型中,Akk 菌可以改善乙醇引起的肠道黏膜损伤,并通过上调闭合蛋白-3 (claudin-3)和咬合蛋白(occludin)的表达,恢复肠道屏障结构的完整性^[20]。Akk 菌的减少与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的重要危险因素如肥胖、2 型糖尿病相关^[21]。Ou 等^[22]通过给予 AD 模型小鼠 Akk 菌治疗后,结肠黏液细胞增加,血清二胺氧化酶(DAO)水平降低。Liu 等^[23]研究发现在感染伤寒沙门氏菌的小鼠体内,通过口服 Akk 菌不仅能够上调闭锁小带蛋白-1(ZO-1)、claudin-4 及抗菌肽 Reg3 的表达,并且能够激活炎性小体 3 (NLRP3),增加活性氧、NO 和 IL-1 β 水平,从而增强巨噬细胞杀伤伤寒沙门氏菌的能力。综上所述,Akk 菌作为一种有潜力的益生菌,为治疗性益生菌的临床应用提供了新的机会,为疾病的防治提供了更多方向(表 1)。

2 Akk 菌在 NAFLD 中的作用

2.1 NAFLD 体内 Akk 菌变化 Akk 菌在代谢性疾病中的作用是最近研究的热门话题,同时 Akk 菌与 NAFLD 的相关性已引起广泛关注。研究^[24]发现代谢综合征患者体内 Akk 菌丰度下降,这些患者包括肥胖、未经治疗的 2 型糖尿病和高血压者。然而,目前关于 NAFLD 或 NASH 患者体内 Akk 菌丰度变化尚存在一定的争议。一项针对肝脂肪变性的女性肥胖患者的临床研究^[25]发现,随着脂肪变性程度的增加,Akk 菌的丰度呈增加趋势。相反,在 NAFLD 肥胖患者中却观察到 Akk 菌减少,与无或轻度 NAFLD 肥胖患者相比,患有中度或重度 NAFLD 肥胖患者 Akk 菌丰度下降趋势更加明显^[26]。另有研究^[27]显示,与健康对照组相比,肝酶升高的 NAFLD 患者 Akk 菌显著减少。此外,患有 NAFLD 的儿童也表现出类似的现象,一项针对 NAFLD 患儿的研究^[28]显示,与健康儿童相比,NAFLD 患

表 1 Akk 菌在多种疾病中的作用

Table 1 The role of *Akkermansia muciniphila* in various diseases

研究疾病	作用机制	参考文献
腹泻	结肠固有层腺体紊乱明显减轻,杯状细胞增多,炎性细胞浸润减少	[16]
早衰综合征	肠道 TFF3、抗菌肽 Reg3 表达上调,B 淋巴细胞、巨噬细胞数量增多,CD80 ⁺ B 淋巴细胞、CD273 ⁺ B 淋巴细胞、Ly6C ⁺ 单核细胞减少	[18-19]
酒精性肝病	杯状细胞数量增加、紧密连接蛋白 claudin-3 和 occludin 表达上调	[20]
阿尔茨海默病	结肠黏液细胞的数量增加,血清 DAO 水平降低	[22]
伤寒	紧密连接蛋白 ZO-1、claudin-4 及抗菌肽 Reg3、NLRP3 表达上调,活性氧、NO 和 IL-1 β 水平增加	[23]

儿体内 Akk 菌的丰度呈下降趋势。Pan 等^[29]分析了 75 例儿童的肠道菌群变化,其中包括 25 例 NAFL 患者、25 例 NASH 患者和 25 例肥胖但无 NAFLD 患者,与健康个体相比,NAFL 患者中 Akk 菌的丰度显著降低。同时,患有 NASH 的儿童 Akk 菌丰度低于患有 NAFL 的儿童。

Kim 等^[30]研究发现给予小鼠高脂饮食 13 周发生 NAFLD,与正常组小鼠相比,发生 NAFLD 的小鼠体内 Akk 菌丰度较低。同时,在由糖精/三氯蔗糖饮食诱导 11 周的 NAFLD 小鼠模型中也观察到了上述现象^[31]。此外,研究^[32]表明给予小鼠蛋氨酸和胆碱缺乏的饮食 4 或 8 周可诱发 NASH,并伴随 Akk 菌丰度下降。总之,在不同饮食干预不同时间诱导的 NAFLD 动物模型中,都能观察到 Akk 菌丰度下降的现象。

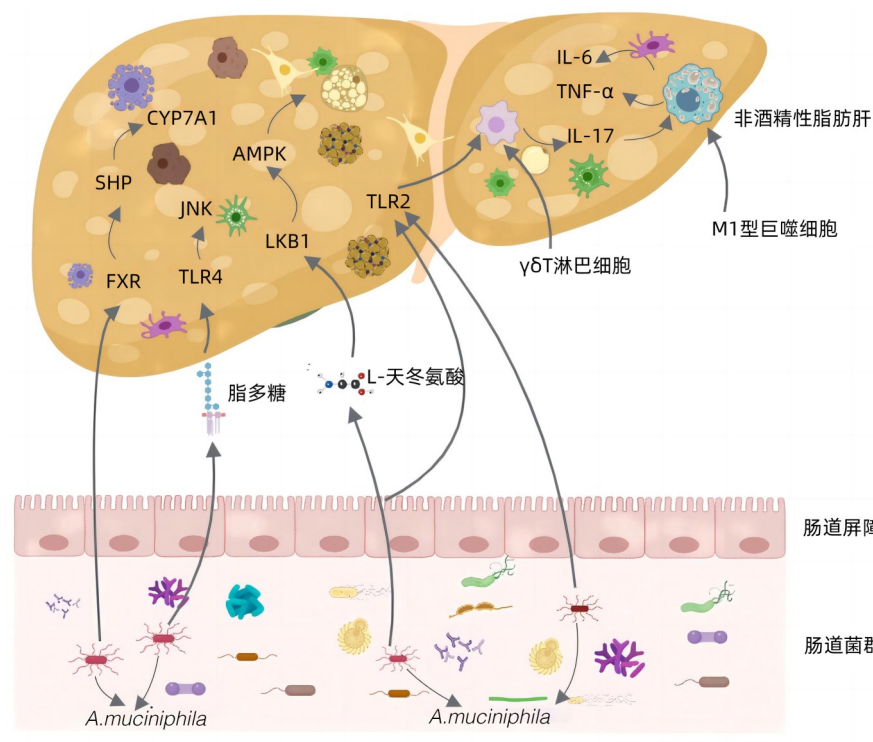
2.2 Akk 菌在 NAFLD 中的作用机制 脂多糖(LPS)是一种典型的病原体相关分子模式,可激活肝脏的先天免疫反应^[33]。在 NASH 患者体内,内毒素信号相关蛋白 Toll 样受体-4(Toll-like receptor-4, TLR-4)和 c-Jun 氨基末端激酶表达上调,而 Akk 菌能够使高脂饮食喂养的小鼠肝脏中的内毒素信号通路中的 TLR-4、c-Jun 氨基末端激酶蛋白下调^[34-35]。此外,在其他肝损伤模型中,Akk 菌也能够下调内毒素水平及其相关的信号通路蛋白,例如,Akk 菌可以通过调节免疫性肝损伤小鼠的肠道菌群来抑制内毒素的产生^[36]。上述研究提示,Akk 菌可通过调节内毒素相关信号通路,进而成为治疗 NAFLD 的潜在靶点。

法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)是一种以胆汁酸为天然配基的转录因子,在肝脏和肠道中大量表达,在胆汁酸代谢和糖脂代谢中发挥重要作用,许多研究表明胆汁酸代谢失衡及 FXR 功能异常是 NAFLD 患者的代谢特征之一^[37-38]。Nian 等^[39]通过高脂饲料喂养小鼠 20 周建立 NAFLD 模型,然后给予 Akk 菌灌胃治疗,与模型组相比,Akk 菌能够抑制小鼠体质量增加,胰岛素抵抗和肝脂肪沉积,TNF- α 、IL-6、IL-17A 促炎因子水平降低,紧密连接蛋白 ZO-1、occludin 表达上调。进一步实验发现 Akk 菌能够增强肝脏 FXR 的表达,且 FXR 的靶向小分子二聚体伴侣(small heterodimer partner, SHP)及其下游的细胞色素 P450 家族 7 亚家族成员-1(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)的表达也发生上调,NAFLD 得到缓解。L-天门冬氨酸是一种非必需氨基酸,通过调节氮代谢、核酸合成和三羧酸循环在急性慢性肝炎和肝硬化的治疗方面发挥重要作用^[40]。Rao 等^[41]研究发现,Akk 菌能够显著降低 NAFLD 小鼠血清中甘油二酯水平,并且通过代谢组学

分析确定了 Akk 菌治疗后代谢物的变化情况,发现以 L-天门冬氨酸升高最为显著,进一步研究发现,Akk 菌治疗促进了 L-天门冬氨酸从肠道至肝脏的转运,进一步激活肝激酶 1-单磷酸腺苷活化蛋白激酶轴,抑制肝脂类物质合成,从而改善小鼠的 NAFLD。因此,Akk 菌通过增加从肠道转运的肝脏中 L-天门冬氨酸水平的新机制,有望成为 NAFLD 治疗的潜在途径。

巨噬细胞是肝脏中最重要的天然免疫细胞之一,在人类和动物模型的 NAFLD 中发挥着重要作用^[42]。最近有研究发现 Akk 菌在调节巨噬细胞极化治疗 NAFLD 方面发挥着重要作用,TLR-2 作为 TLR 家族的关键成员,能够识别多种细菌脂蛋白。Han 等^[43]发现 Akk 菌可以通过调节紧密连接蛋白 claudin-1、ZO-1、occludin 和抗菌肽 Reg3a、Reg3b、Reg3g 的表达,增强肠道屏障功能,并且通过下调 TLR-2 以减少肝脏 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞分泌 IL-17,进一步抑制巨噬细胞向促炎的 M1 型极化,使 IL-6、TNF- α 分泌减少,最终抑制 NAFLD 的发生发展。此外,Akk 菌还通过减少小鼠肝脏免疫细胞如中性粒细胞和巨噬细胞的积聚,保护免疫介导的肝损伤。尽管目前针对 Akk 菌在 NAFLD 中作用机制的研究仍存在一些局限性,Akk 菌如何影响 NAFLD 中巨噬细胞极化有待进一步研究,但现有发现提供了 Akk 菌在 NAFLD 的肝脏免疫过程中发挥作用的证据,为 Akk 菌治疗 NAFLD 研究提供了一种新思路(图 1)。

2.3 Akk 菌在 NAFLD 治疗中的作用 目前,已被报道用于治疗 NAFLD 的药物包括抗糖尿病、抗氧化剂和细胞保护剂等,然而疗效有待进一步明确^[44]。Moreira 等^[45]研究发现利拉鲁肽可以通过减少肝脏中的脂滴和炎性细胞浸润,逆转高脂饮食诱导的 NAFLD,并且能够恢复 Akk 菌的丰度。Du 等^[46]研究发现,甜菜碱可预防肝脂肪变性,高脂饮食小鼠经过饮食甜菜碱治疗 23 周后,小鼠血清中 ALT/AST 下降,并且出现 Akk 菌增加的现象。Zhang 等^[47]发现海带提取物可溶性多糖不仅能够降低高脂饮食小鼠血清甘油三酯、血糖、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平,还可通过显著降低肥胖相关菌如类杆菌的比例,提高 Akk 菌丰度,改善 HFD 诱导的肠道菌群失调,以缓解与肥胖相关的 NAFLD。菊粉作为天然植物的成分之一,在改善慢性肝病方面的研究已有报道。Pérez-Monter 等^[48]研究发现菊粉能有效预防高脂饮食大鼠肝脂肪变性,并且能够重塑肠道微生物菌群,经菊粉治疗后,无游离糖的高淀粉饮食大鼠体内 Akk 菌增加了 5 倍。NAFLD 小鼠直接口服 Akk 菌同样也能改善 NAFLD。一



注:JNK,c-Jun 氨基末端激酶;LKB1,肝激酶 B1;AMPK,单磷酸腺苷活化蛋白激酶。

图1 Akk 菌在NAFLD中的作用机制

Figure 1 The mechanism of *Akkermansia muciniphila* in NAFLD

项研究^[31]表明,口服 Akk 菌(剂量为 $10^8 \sim 10^9$ CFU/mL)可以使 NAFLD 小鼠血清 ALT 水平降低、肝脂肪变性改善。Rao 等^[41]研究发现 NAFLD 小鼠给予 6 周的 Akk 菌 (2×10^7 CFU/mL)治疗后,NAFLD 得到显著缓解,即使 4 周后停止治疗,Akk 菌仍可以保持其有效的抗 NAFLD 活性。NAFLD 如果不及时治疗,将发展为肝纤维化甚至肝硬化,Zhang 等^[49]研究发现,NASH 肝细胞癌模型小鼠经过 16 周 Akk 菌 (1.0×10^9 CFU/mL)口服治疗后,肝肿瘤明显较小,肝脏结构紊乱得到缓解,肝内脂肪变性、炎症反应和坏死减少,结肠黏膜层厚度和杯状细胞数量增加,回肠上皮细胞紧密连接蛋白 ZO-1、claudin-3 和 occludin 的表达上调。研究表明 Akk 菌不仅在治疗 NAFLD 发挥着强大的作用,同时能够预防和阻止 NASH 相关肝细胞癌的发生发展。

Akk 菌对 NAFLD 并发症也有一定的逆转及缓解作用,已有研究报道肠道微生物群通过脑-肠轴改变机体大脑的新陈代谢和认知功能。Higarza 等^[50]研究发现 Akk 菌可逆转高胆固醇诱导的大鼠认知功能障碍,包括空间工作记忆和对新物体识别能力。小胶质细胞对维持中枢神经系统内环境的稳定发挥着关键作用,小胶质细胞的激活与突触丢失和认知功能失调有关^[51]。Yang

等^[52]研究表明,Akk 菌通过增强肠道屏障功能恢复高脂饮食小鼠海马区的小胶质细胞增生、神经发育和海马神经元的可塑性,从而保护认知功能。目前,虽然肠道菌群在 NAFLD 发生发展中的作用亟待研究,但 Akk 菌作为益生菌已显示出很高的临床应用潜力,随着药物合成和筛选技术的快速发展,相信靶向 Akk 菌修饰药物将广泛用于抗 NAFLD 治疗。

3 小结与展望

NAFLD 的发病机制复杂多样,由脂肪变性的第一次“打击”和其他因素(如氧化应激)造成的第二次“打击”组成的“两击”理论已经不足以解释 NAFLD 的发病机制,因此临床上尚未针对其发病机制研发出能够有效且彻底治疗 NAFLD 的手段。近年来,益生菌在治疗慢性肝病方面备受关注,Akk 菌作为一种肠道中的有益菌群,在调节脂质代谢及抑制肝脏炎症方面具有巨大潜力,然而 NAFLD 中 Akk 菌的研究仍处于早期阶段,其确切机制尚不明确,因此未来的研究应更多地关注 Akk 菌在 NAFLD 治疗中的应用,为 NAFLD 治疗提供新的思路和方法。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 郑立婷负责撰写论文; 汪哲、陈玉春、刘珊山、解有成负责查阅、归纳文献; 于晓辉、李初谊负责指导撰写, 修改论文。

参考文献:

- [1] RIAZI K, AZHARI H, CHARETTE JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(9): 851-861. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
- [2] WU CM, ZHANG CY, XU HL, et al. Epidemiological research and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in China [J]. *China Med Herald*, 2023, 20(11): 158-161. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2023.11.36.
吴车敏, 张从玉, 徐慧丽, 等. 我国非酒精性脂肪性肝病的流行病学研究和诊断现状分析 [J]. *中国医药导报*, 2023, 20(11): 158-161. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2023.11.36.
- [3] JIN R, WANG XX, LIU F, et al. Research advances in pharmacotherapy for nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(7): 1634-1640. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.07.033.
靳睿, 王晓晓, 刘峰, 等. 非酒精性脂肪性肝病的药物治疗进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(7): 1634-1640. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.07.033.
- [4] 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. DOI: 10.1080/1040841X.2022.2037506.
- [5] SHEN K, SINGH AD, MODARESI ESFEH J, et al. Therapies for non-alcoholic fatty liver disease: A 2022 update [J]. *World J Hepatol*, 2022, 14(9): 1718-1729. DOI: 10.4254/wjh.v14.i9.1718.
- [6] LI YQ, TANG WJ, ZHOU YJ. Role of intestinal microbiota and metabolites in the development, progression, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(8): 1805-1810. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.08.006.
李永强, 唐文娟, 周永健. 肠道菌群及其代谢产物在非酒精性脂肪性肝病发生发展及治疗中的作用 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(8): 1805-1810. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.08.006.
- [7] BELKAID Y, HARRISON OJ. Homeostatic immunity and the microbiota [J]. *Immunity*, 2017, 46(4): 562-576. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.04.008.
- [8] CANI PD, DEPOMMIER C, DERRIEN M, et al. *Akkermansia muciniphila*: paradigm for next-generation beneficial microorganisms [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(10): 625-637. DOI: 10.1038/s41575-022-00631-9.
- [9] SI J, KANG H, YOU HJ, et al. Revisiting the role of *Akkermansia muciniphila* as a therapeutic bacterium [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2078619. DOI: 10.1080/19490976.2022.2078619.
- [10] BAE M, CASSILLY CD, LIU X, et al. *Akkermansia muciniphila* phospholipid induces homeostatic immune responses [J]. *Nature*, 2022, 608(7921): 168-173. DOI: 10.1038/s41586-022-04985-7.
- [11] KESHAVERAZ AZIZI RAFTAR S, ASHRAFIAN F, YADEGAR A, et al. The protective effects of live and pasteurized *akkermansia muciniphila* and its extracellular vesicles against HFD/CCl₄-induced liver injury [J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(2): e0048421. DOI: 10.1128/Spectrum.00484-21.
- [12] KIM S, SHIN YC, KIM TY, et al. Mucin degrader *Akkermansia muciniphila* accelerates intestinal stem cell-mediated epithelial development [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-20. DOI: 10.1080/19490976.2021.1892441.
- [13] QU S, FAN L, QI Y, et al. *Akkermansia muciniphila* Alleviates Dextran Sulfate Sodium (DSS)-induced acute colitis by NLRP3 activation [J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(2): e0073021. DOI: 10.1128/Spectrum.00730-21.
- [14] 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. DOI: 10.1128/AEM.04050-14.
- [15] LOPETUSO LR, QUAGLIARIELLO A, SCHIAVONI M, et al. Towards a disease-associated common trait of gut microbiota dysbiosis: The pivotal role of *Akkermansia muciniphila* [J]. *Dig Liver Dis*, 2020, 52(9): 1002-1010. DOI: 10.1016/j.dld.2020.05.020.
- [16] SUN XW, HE JH, JIANG XZ, et al. Probiotics *A. muciniphila* improving diarrhea induced by ETEC in mice [J]. *Acta Univ Med Nanjing (Natural Science Edition)*, 2023, 43(1): 27-33. DOI: 10.7655/NYDXBNS20230104.
孙学伟, 何君花, 姜新泽, 等. 益生菌 *A. muciniphila* 改善大肠杆菌诱导的小鼠腹泻 [J]. *南京医科大学学报 (自然科学版)*, 2023, 43(1): 27-33. DOI: 10.7655/NYDXBNS20230104.
- [17] ŠEŠELJA K, BAZINA I, VRECL M, et al. TFF3 deficiency protects against hepatic fat accumulation after prolonged high-fat diet [J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(8): 1288. DOI: 10.3390/life12081288.
- [18] BARCENA C, VALDES-MAS R, MAYORAL P, et al. Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice [J]. *Nat Med*, 2019, 25(8): 1234-1242. DOI: 10.1038/s41591-019-0504-5.
- [19] van der LUGT B, van BEEK AA, 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. DOI: 10.1186/s12979-019-0145-z.
- [20] GRANDER C, GRABHERR F, SPADONI I, et al. The role of gut vascular barrier in experimental alcoholic liver disease and *A. muciniphila* supplementation [J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1851986. DOI: 10.1080/19490976.2020.1851986.
- [21] BI M, LIU C, WANG Y, et al. Therapeutic prospect of new probiotics in neurodegenerative diseases [J]. *Microorganisms*, 2023, 11(6): 1527. DOI: 10.3390/microorganisms11061527.
- [22] OU Z, DENG L, LU Z, et al. Protective effects of *Akkermansia muciniphila* on cognitive deficits and amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Nutr Diabetes*, 2020, 10(1): 12. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116505.
- [23] LIU J, LIU H, LIU H, et al. Live and pasteurized *Akkermansia muciniphila* decrease susceptibility to Salmonella Typhimurium infection in mice [J]. *J Adv Res*, 2023, 52: 89-102. DOI: 10.1016/j.jare.2023.03.008.
- [24] LI J, YANG G, ZHANG Q, et al. Function of *Akkermansia muciniphila* in type 2 diabetes and related diseases [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1172400. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1172400.
- [25] HOYLES L, FERNÁNDEZ-REAL JM, FEDERICI M, et al. Molecular phenomics and metagenomics of hepatic steatosis in non-diabetic obese women [J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 1070-1080. DOI: 10.1038/s41591-018-0061-3.
- [26] TSAI HJ, TSAI YC, HUNG WW, et al. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease severity in type 2 diabetes patients [J]. *J Pers Med*, 2021, 11(3). DOI: 10.3390/jpm11030238.
- [27] ÖZKUL C, YALINAY M, KARAKAN T, et al. Determination of certain bacterial groups in gut microbiota and endotoxin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2017, 28(5): 361-369. DOI: 10.5152/tjg.2017.17033.
- [28] LIANG T, LI D, ZUNONG J, et al. Interplay of lymphocytes with the intestinal microbiota in children with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Nutrients*, 2022, 14(21): 4641. DOI: 10.3390/nu14214641.
- [29] PAN X, KAMINGA AC, LIU A, et al. Gut microbiota, glucose, lipid, and water-electrolyte metabolism in children with nonalcoholic fatty

- liver disease[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 683743. DOI: 10.3389/fcimb.2021.683743.
- [30] 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. DOI: 10.1128/AEM.03004-19.
- [31] SHI Z, LEI H, CHEN G, et al. Impaired intestinal *Akkermansia muciniphila* and Aryl hydrocarbon receptor ligands contribute to nonalcoholic fatty liver disease in mice[J]. mSystems, 2021, 6(1): e00985-20. DOI: 10.1128/mSystems.00985-20.
- [32] YE JZ, LI YT, WU WR, et al. Dynamic alterations in the gut microbiota and metabolome during the development of methionine-choline-deficient diet-induced nonalcoholic steatohepatitis[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(23): 2468-2481. DOI: 10.3748/wjg.v24.i23.2468.
- [33] CHOPYK DM, GRAKOU A. Contribution of the intestinal microbiome and gut barrier to hepatic disorders[J]. Gastroenterology, 2020, 159(3): 849-863. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.077.
- [34] CARPINO G, DEL BEN M, PASTORI D, et al. Increased liver localization of lipopolysaccharides in human and experimental NAFLD[J]. Hepatology, 2020, 72(2): 470-485. DOI: 10.1002/hep.31056.
- [35] ZHAO S, LIU W, WANG J, et al. *Akkermansia muciniphila* improves metabolic profiles by reducing inflammation in chow diet-fed mice[J]. J Mol Endocrinol, 2017, 58(1): 1-14. DOI: 10.1530/JME-16-0054.
- [36] 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. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01804.
- [37] CLIFFORD BL, SEDGEMAN LR, WILLIAMS KJ, et al. FXR activation protects against NAFLD via bile-acid-dependent reductions in lipid absorption[J]. Cell Metab, 2021, 33(8): 1671-1684. e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.06.012.
- [38] YAN N, YAN T, XIA Y, et al. The pathophysiological function of non-gastrointestinal farnesoid X receptor[J]. Pharmacol Ther, 2021, 226: 107867. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107867.
- [39] NIAN F, WU L, XIA Q, et al. *Akkermansia muciniphila* and bifidobacterium bifidum prevent NAFLD by regulating FXR expression and gut microbiota[J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(4): 763-776. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00415.
- [40] LENG W, LIU Y, SHI H, et al. Aspartate alleviates liver injury and regulates mRNA expressions of TLR4 and NOD signaling-related genes in weaned pigs after lipopolysaccharide challenge[J]. J Nutr Biochem, 2014, 25(6): 592-599. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.01.010.
- [41] 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. DOI: 10.1080/19490976.2021.1927633.
- [42] KAZANKOV K, JØRGENSEN S, THOMSEN KL, et al. The role of macrophages in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(3): 145-159. DOI: 10.1038/s41575-018-0082-x.
- [43] HAN Y, LING Q, WU L, et al. *Akkermansia muciniphila* inhibits nonalcoholic steatohepatitis by orchestrating TLR2-activated $\gamma\delta$ T17 cell and macrophage polarization[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2221485. DOI: 10.1080/19490976.2023.2221485.
- [44] NEGI CK, BABICA P, BAJARD L, et al. Insights into the molecular targets and emerging pharmacotherapeutic interventions for nonalcoholic fatty liver disease[J]. Metabolism, 2022, 126: 154925. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154925.
- [45] MOREIRA GV, AZEVEDO FF, RIBEIRO LM, et al. Liraglutide modulates gut microbiota and reduces NAFLD in obese mice[J]. J Nutr Biochem, 2018, 62: 143-154. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.07.009.
- [46] DU J, ZHANG P, LUO J, et al. Dietary betaine prevents obesity through gut microbiota-driven microRNA-378a family[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1-19. DOI: 10.1080/19490976.2020.1862612.
- [47] ZHANG Y, YANG L, ZHAO N, et al. Soluble polysaccharide derived from *Laminaria japonica* attenuates obesity-related nonalcoholic fatty liver disease associated with gut microbiota regulation[J]. Mar Drugs, 2021, 19(12): 699. DOI: 10.3390/md19120699.
- [48] PÉREZ-MONTER C, ÁLVAREZ-ARCE A, NUÑO-LAMBARRI N, et al. Inulin improves diet-induced hepatic steatosis and increases intestinal *akkermansia* genus level[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 991. DOI: 10.3390/ijms23020991.
- [49] ZHANG WJ, LI T. *Akkermansia muciniphila* suppresses non-alcoholic steatohepatitis-associated liver cancer in mice by recovering intestinal barrier function[J]. Cancer Res Prevent Treat, 2023, 50(5): 463-469. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2023.22.1259.
- 张武剑, 李桃. 嗜蛋白阿克曼菌通过保护肠道屏障功能抑制小鼠非酒精性脂肪性肝炎相关肝癌[J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50(5): 463-469. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2023.22.1259.
- [50] HIGARZA SG, ARBOLEYA S, ARIAS JL, et al. *Akkermansia muciniphila* and environmental enrichment reverse cognitive impairment associated with high-fat high-cholesterol consumption in rats[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1-20. DOI: 10.1080/19490976.2021.1880240.
- [51] AGUZZI A, BARRES BA, BENNETT ML. Microglia: scapegoat, saboteur, or something else?[J]. Science, 2013, 339(6116): 156-161. DOI: 10.1126/science.1227901.
- [52] YANG Y, ZHONG Z, WANG B, et al. Early-life high-fat diet-induced obesity programs hippocampal development and cognitive functions via regulation of gut commensal *Akkermansia muciniphila*[J]. Neuropsychopharmacology, 2019, 44(12): 2054-2064. DOI: 10.1038/s41386-019-0437-1.

收稿日期: 2023-08-08; 录用日期: 2023-08-30

本文编辑: 刘晓红

引证本文: ZHENG LT, WANG Z, CHEN YC, et al. Role of *Akkermansia muciniphila* in nonalcoholic fatty liver disease [J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(3): 594-599.

郑立婷, 汪哲, 陈玉春, 等. 嗜黏蛋白阿克曼菌在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(3): 594-599.