

嗜黏蛋白阿克曼氏菌与糖脂代谢研究进展

赵月双^{1,2}, 肖铁刚², 张扬², 吕佳璐², 杜翔宇^{1,2}, 卫嘉华², 刘凯利²,
张力², 徐俊^{2*}, 王兵^{2*}

1 陕西中医药大学, 陕西 咸阳

2 上海交通大学医学院附属第六人民医院, 上海

赵月双, 肖铁刚, 张扬, 吕佳璐, 杜翔宇, 卫嘉华, 刘凯利, 张力, 徐俊, 王兵. 嗜黏蛋白阿克曼氏菌与糖脂代谢研究进展[J]. 微生物学报, 2025, 65(9): 3889-3898.

ZHAO Yueshuang, XIAO Tiegang, ZHANG Yang, LYU Jialu, DU Xiangyu, WEI Jiahua, LIU Kaili, ZHANG Li, XU Jun, WANG Bing. Research progress in *Akkermansia muciniphila* and glucose and lipid metabolism[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2025, 65(9): 3889-3898.

摘要: 嗜黏蛋白阿克曼氏菌(*Akkermansia muciniphila*, AKK)作为一种重要的肠道微生物, 近年来在糖脂代谢及其调节机制方面引起了广泛关注。糖脂代谢紊乱是由多种因素引起的, 表现为高血糖、血脂异常等问题, 这种疾病不仅在全球范围内广泛流行, 也在我国年轻人中越来越普遍, 成为公共卫生的重要问题。因此, 本综述从 AKK 的作用机制出发, 系统阐述了 AKK 与糖脂代谢的相关研究进展, 并分别从 AKK 对糖代谢和脂代谢的调节机制、药物增加 AKK 的丰度对糖脂代谢的影响, 以及 AKK 的工程改造研究等方面进行综述。通过对现有文献的综合分析, 为研究糖脂代谢紊乱及治疗相关疾病提供了有价值的参考和启示。

关键词: 嗜黏蛋白阿克曼氏菌; 糖代谢; 脂代谢

资助项目: 国家科技重大专项(2023ZD0509305); 上海市2023年度“科学与创新行动计划”自然科学基金(23ZR1448400); 上海市卫生健康委员会中医药科研项目(2024BJ003)

This work was supported by the National Science and Technology Major Special Project (2023ZD0509305), the Shanghai 2023 “Science and Innovation Action Plan” Natural Science Foundation (23ZR1448400), and the Shanghai Health Commission Traditional Chinese Medicine Research Project (2024BJ003).

*Corresponding authors. E-mail: XU Jun: junjun_030284822@163.com; WANG Bing: bingliver@163.com

Received: 2025-03-04; Accepted: 2025-03-30; Published online: 2025-06-04

Research progress in *Akkermansia muciniphila* and glucose and lipid metabolism

ZHAO Yueshuang^{1,2}, XIAO Tiegang², ZHANG Yang², LYU Jialu², DU Xiangyu^{1,2}, WEI Jiahua², LIU Kaili², ZHANG Li², XU Jun^{2*}, WANG Bing^{2*}

1 Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi, China

2 Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China

Abstract: *Akkermansia muciniphila*, a major gut microorganism, has garnered significant attention for its involvement in the regulation of glucose and lipid metabolism. Glucose and lipid metabolic disorders, characterized by hyperglycemia and dyslipidemia, are caused by multiple factors. These disorders are not only prevalent globally but also increasingly common among young people in China, representing a major public health concern. This review systematically elaborates the research progress in *A. muciniphila* and glucose and lipid metabolism from the perspective of its mechanisms of action. Specifically, the review summarizes the regulatory pathways through which *A. muciniphila* influence glucose and lipid metabolism, assesses how pharmaceuticals that enhance *A. muciniphila* abundance affect metabolic parameters, and discusses advances in the bioengineering of *A. muciniphila*. By synthesizing current research findings, this review aims to provide valuable insights for understanding glucose and lipid metabolic disorders and developing novel therapeutic approaches for related diseases.

Keywords: *Akkermansia muciniphila*; glucose metabolism; lipid metabolism

嗜黏蛋白阿克曼氏菌 (*Akkermansia muciniphila*, AKK) 作为一种革兰氏阴性的厌氧微生物, 最初于 2004 年被科研人员从健康人群的粪便中提取分离^[1]。现有研究表明 AKK 在改善代谢紊乱方面具有很大潜力^[2]。

AKK 是与糖代谢相关的关键微生物之一^[3]。AKK 通过调节胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 的分泌、调控基因表达、促进短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs) 的生成以及维护肠道内环境稳态等途径, 对宿主糖代谢产生影响(图 1)。这些机制不仅有助于维持能量平衡, 还可能在预防和治疗代谢相关疾病中发挥作用。

脂代谢是维持身体能量平衡和健康的重要生理过程, AKK 被认为是机体代谢的有益参与

者, 在治疗与肥胖相关的代谢紊乱方面具有巨大前景^[4]。国内外最新研究发现 AKK 可通过激活解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP-1)、分泌 P9 蛋白、调控基因表达以及维护肠道内环境稳态等途径对宿主的脂代谢产生影响(图 1)。基于此, 本综述总结 AKK 在糖脂代谢中的研究进展, 探讨其调节机制。

1 嗜黏蛋白阿克曼氏菌对糖代谢的影响

1.1 AKK 通过调节胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 的分泌改善糖代谢

GLP-1 是一种改善糖稳态的肠道激素, 该激素通过作用于胰岛 β 细胞促进胰岛素分泌,

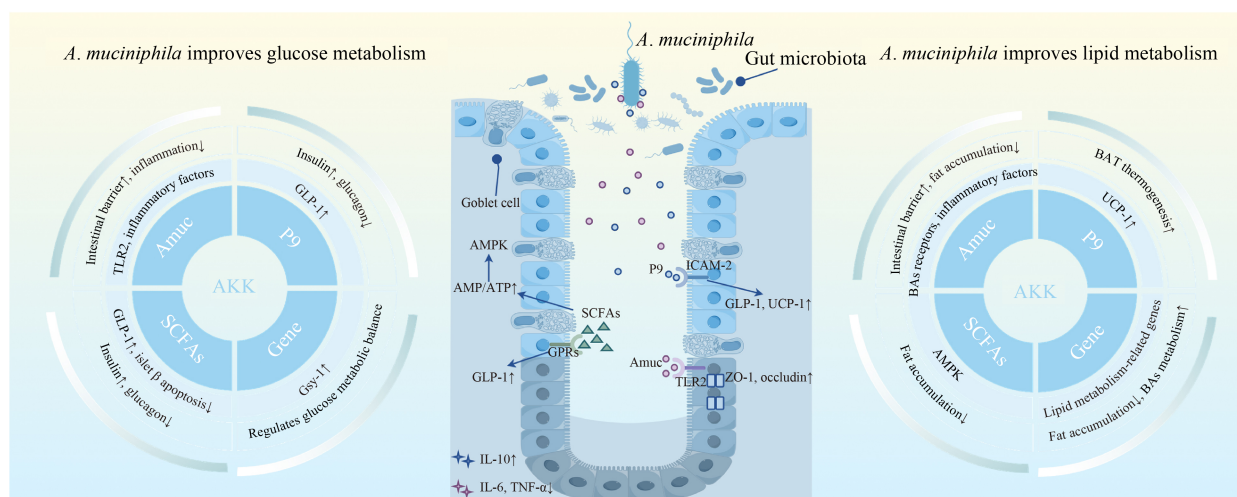


图1 嗜黏蛋白阿克曼氏菌改善糖脂代谢机制(通过Figdraw绘制)

Figure 1 *Akkermansia muciniphila* improves glucose and lipid metabolism (by Figdraw).

从而降低血糖水平；此外，GLP-1 还能减缓胃排空速度，同时通过抑制胰高血糖素的释放减少内源性葡萄糖的生成，达到改善糖代谢的目的^[5-6]。研究表明 AKK 通过分泌 P9 蛋白显著提高了 GLP-1 的分泌^[7]。具体来说，P9 蛋白的作用机制主要涉及 2 个方面：一方面是直接与细胞间黏附分子 2 (intercellular adhesion molecule 2, ICAM-2) 结合，另一方面是通过刺激白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 的分泌间接影响 GLP-1 的分泌。具体机制为：P9 蛋白通过与细胞表面的 ICAM-2 结合，模拟 G 蛋白偶联受体的作用，激活 GLP-1 受体信号通路，该过程通过环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)反应元件结合蛋白信号通路和钙离子依赖途径促进 GLP-1 的表达和分泌^[7]。这一机制独立于 SCFAs 的作用，揭示了 AKK 调控 GLP-1 分泌的一条新型信号通路。此外，P9 蛋白还可通过促进肠道 IL-6 的表达来增强 GLP-1 的分泌。Cani 等研究证实，缺乏 IL-6 的小鼠对 P9 蛋白诱导的 GLP-1 分泌反应显著减弱^[8]，表明 IL-6 是 P9 蛋白调控 GLP-1 分泌和血糖稳态的必需因子。

1.2 AKK 通过调控基因表达改善糖代谢

基因调控在糖代谢中起着至关重要的作用，基因通过编码酶和调节蛋白，直接影响糖代谢的各个方面。AKK 作为一种重要的肠道微生物已被证明能够通过调节特定基因的表达来影响宿主的糖代谢。研究表明 AKK 能够下调秀丽隐杆线虫体内糖原合成酶 1 (glycogen synthase-1, gsy-1) 和糖原磷酸化酶 1 等基因的表达^[9]，而这些基因在糖代谢中发挥关键作用。其中，gsy-1 是参与糖原合成的关键酶，其表达水平的下降会减少糖原的合成，从而影响血糖的稳定性^[10]。通过这一基因调控机制，AKK 能够有效降低葡萄糖代谢水平，从而改善宿主的糖代谢状态。

1.3 AKK 通过生成短链脂肪酸(SCFAs)改善糖代谢

AKK 能够发酵肠道中的膳食纤维产生 SCFAs, 如乙酸、丙酸和丁酸, 而 SCFAs 主要通过双重机制调节糖代谢。一方面, SCFAs 与肠道 L 细胞表面的游离脂肪酸受体 2 (free fatty acid receptor 2, FFAR2)/G 蛋白偶联受体(GPR43)

结合,直接促进 GLP-1 分泌,继而增加胰岛素分泌并抑制胰高血糖素,改善血糖平衡,特别是在小鼠模型中激活 FFAR2 的过程被证实为 SCFAs 促进 GLP-1 分泌的重要机制;另一方面,SCFAs 通过激活 GPR43 间接激活 AMP-活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路,通过上调 AMPK 信号通路,有效抑制胰岛 β 细胞的凋亡,最终改善糖代谢^[3,11]。

1.4 AKK 通过外膜蛋白 Amuc 改善糖代谢

Amuc₁₁₀₀ 是 AKK 表达量最高的外膜蛋白之一,它在不同温度和巴氏杀菌后保持稳定,在维持宿主免疫稳态和改善肠道屏障功能中发挥关键作用^[12]。Amuc₁₁₀₀ 能够特异性结合并激活 Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2)信号传导,上调紧密连接蛋白-1 (zonula occludens-1, ZO-1)和闭合蛋白(occludin)的表达来增强肠道屏障功能,降低通透性,减少内毒素入血,从而缓解胰岛素抵抗并改善糖代谢紊乱^[13-14]。此外,AKK 还能调节炎症反应。一方面,AKK 能够提高抗炎因子白细胞介素-10 的水平;另一方面,通过 Amuc₁₁₀₀ 抑制 TLR2 介导的核因子 κ B 信号通路活化,显著降低促炎因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、IL-6 和白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)在脾脏和胰腺中的表达^[15-16]。由于慢性低度炎症在代谢疾病的发生与进展中起关键作用^[17],AKK 通过减少炎症反应有助于改善糖代谢。以上研究表明,Amuc₁₁₀₀ 不仅通过增强肠道屏障功能改善糖代谢,还通过调节免疫反应、减少炎症反应进一步有益于代谢性疾病的防治。

2 嗜黏蛋白阿克曼氏菌对脂代谢的影响

2.1 AKK 通过上调解偶联蛋白 1 (UCP-1) 的表达改善脂代谢

UCP-1 是棕色脂肪组织 (brown adipose

tissue, BAT)中的关键蛋白,参与体温和能量消耗的调节。AKK 分泌的 P9 蛋白能够通过上调 UCP-1 的表达来增强 BAT 的产热功能,进而改善脂代谢。其具体机制为: P9 蛋白通过与 ICAM-2 蛋白结合激活 GLP-1 信号通路,增加脂肪组织中 UCP-1 的表达,使 BAT 温度升高,进而增加能量消耗,减少体重^[18]。同时,研究证实 IL-6 基因敲除小鼠对 P9 蛋白诱导的产热反应减弱^[7],表明 P9 蛋白的产热调节功能还依赖于 IL-6 介导的信号转导。这一机制不仅有助于控制体重,还可能对预防和治疗与肥胖相关的代谢性疾病(如糖尿病、脂肪肝等)具有潜在的治疗意义。

2.2 AKK 通过调控基因表达改善脂代谢

AKK 通过调控宿主基因表达来影响脂代谢的机制已得到多项研究证实。研究发现 AKK 通过激活核激素受体-49 (nuclear hormone receptor-49, nhr-49)信号通路来调节多个脂质代谢相关基因:上调脂肪水解和 β -氧化基因(如脂肪酶-4),同时下调脂肪合成基因(如脂肪酸去饱和酶-7),最终减少脂肪积累^[19]。此外,AKK 还可降低白色脂肪组织中多类基因的表达,包括脂肪生成基因、单不饱和脂肪酸合成基因,以及脂肪细胞因子基因,进一步证实 AKK 具有抑制脂肪合成的作用^[20]。上述研究表明,AKK 通过基因调控作用促进脂肪分解、抑制脂肪合成,从而减少脂肪储存,最终达到改善脂代谢的效果。

AKK 还可以通过调节胆汁酸 (bile acids, BAs)代谢的相关基因表达来影响宿主脂代谢。研究表明 AKK 可显著影响肠-肝轴中的 BAs 代谢:它能激活多个关键基因的表达,包括 BAs 运输基因(如低密度脂蛋白受体)以及肠道和肝脏中与 BAs 反流调节相关的基因(如顶端钠依赖性胆汁酸转运体)^[21]。这种调节既增强了胆固醇的转运效率,同时也降低了回肠中 BAs 合成相关基因的表达,从而优化了整体 BAs 代谢,进而

改善脂质代谢。

2.3 AKK 通过生成短链脂肪酸(SCFAs)改善脂代谢

AKK 通过发酵膳食纤维产生 SCFAs, 并通过多种机制调节宿主的脂代谢。(1) SCFAs 在脂质代谢中既作为合成底物又作为调节因子: 乙酸主要通过转化为乙酰辅酶 A 参与三羧酸循环产生能量, 或作为前体物质参与肝脏中棕榈酸和硬脂酸的合成; 丁酸则通过上调 BAT 中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子-1 和 UCP-1 的表达来促进热量生成和脂肪酸氧化, 从而减少脂肪堆积, 同时能减小脂肪细胞体积并使多腔脂肪细胞数量增加^[22-23]。(2) SCFAs 通过激活 AMPK 信号通路调节脂质代谢, 它们能通过增加 AMP/ATP 比率来激活 AMPK, 从而促进脂肪酸氧化和热量生成, 同时抑制脂肪酸合成, 这在改善肥胖相关的胰岛素敏感性方面显示出显著效果^[24]。(3) SCFAs 还可通过与 G 蛋白偶联受体结合来调节脂质代谢。这种结合可减少脂肪组织中促炎因子的分泌, 改善胰岛素敏感性。SCFAs 还能刺激肠道转录因子活性, 如增加脂肪细胞因子水平, 从而抑制脂肪酸合成, 促进脂肪分解^[4,25]。综上所述, AKK 通过发酵膳食纤维生成的 SCFAs 在多个层面上调节脂质代谢, 包括促进脂肪酸的氧化、减少脂肪合成、改善胰岛素敏感性等, 有助于减少脂肪积累和改善代谢健康。

2.4 AKK 通过外膜蛋白 Amuc 改善脂代谢

AKK 通过其外膜蛋白 Amuc 以多种途径改善脂代谢。(1) Amuc 可以激活 BAs 受体, 调节胆汁酸代谢, 从而改善脂代谢。研究表明 Amuc 通过活化胆汁酸受体 5 和法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 抑制肝脏 BAs 的合成, 限制胆固醇 7α -羟化酶和氧甾醇 7α -羟化酶的活性(它们参与了 BAs 生成的经典途径), 调节胆汁酸的流入与输出, 从而防止胆汁酸过量,

减少脂质积累并调节脂代谢^[26]。(2) AKK 可通过其 Amuc 维持肠道稳态, 而肠道稳态有助于脂质的正常代谢。Amuc_1100 能作为 L-精氨酸的来源并促进产生 L-精氨酸的细菌增殖, L-精氨酸能够修复因脂多糖导致的肠道屏障损伤, 促进结肠类器官生长, 从而维护肠道稳态^[27]; Amuc_1409 通过与钙黏蛋白 E (E-cadherin) 结合, 促进 E-cadherin/ β -连环蛋白(β -catenin)复合物解离, 继而激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 这一级联反应最终增强了肠道干细胞的增殖和再生能力, 改善肠道稳态^[28]。(3) Amuc 还可以通过抑制炎症反应来调节脂代谢。具体来说, Amuc_1100 通过降低 TNF- α 、IL-6 等促炎细胞因子的表达来抑制炎症反应^[15,29]。

3 药物增加 AKK 丰度改善糖脂代谢

3.1 小分子化合物及多肽类大分子药物增加 AKK 丰度改善糖脂代谢

二甲双胍是一种常用于 2 型糖尿病患者的降糖小分子化合物。首先, 对人群和动物的研究均发现, 服用二甲双胍后能够显著提高肠道中 AKK 的丰度^[30-32]。二甲双胍通过富集 AKK, 进而提高紧密连接蛋白(ZO-1)和闭合蛋白(occludin)水平来增强肠道屏障功能, 同时调节宿主免疫反应, 降低 IL-6、IL-1 β 等促炎细胞因子的表达, 改善机体代谢状态^[33-35]。这些结果表明, 二甲双胍通过影响肠道微生物群, 尤其是 AKK 的丰度和活性, 在改善糖脂代谢方面发挥作用。除二甲双胍外, 其他小分子化合物如异黄酮和十五烷基间苯二酚也被证实可通过增加 AKK 的丰度来调节糖脂代谢^[36-37]。

GLP-1 受体激动剂(如利拉鲁肽、司美格鲁肽等)是治疗 2 型糖尿病的重要多肽类大分子药物, 这些药物通过模拟 GLP-1 的生理功能有效调节宿主代谢。研究发现利拉鲁肽可通过调节 AKK 丰度, 显著减少肝脏脂质积累, 从而改善

糖脂代谢状态^[38]。这些发现为未来开发以 AKK 为靶点的疗法或预防策略提供了支持。

3.2 植物药及中药复方增加 AKK 丰度改善糖脂代谢

研究表明植物药中的多糖、多酚和纤维类物质可作为 AKK 的营养底物显著促进其生长增殖。体外共培养实验证实, 桔梗多糖能为 AKK 提供碳源, 显著促进其增殖, 且这种促进作用随浓度增加而增强^[39]。富集 AKK 是植物药及其提取物改善代谢的重要机制之一。例如: 大黄根提取物可增加 AKK 的丰度, 并通过促进其与再生蛋白 3 γ 的相互作用改善代谢^[40]; 黄精根水萃取物、桔梗根提取物、黄芪和丹参等也都被证实能通过增加 AKK 的丰度从而改善糖脂代谢^[41-43]。这些研究成果揭示了植物药通过调节 AKK 来改善代谢的重要机制。

中药复方也可以通过调节 AKK 改善宿主代谢。研究表明泽泻白术汤、四妙方等能够调节肠道微生物群组成, 促进 AKK 生长, 通过增加胰岛素敏感性和葡萄糖耐受性、减少肝脏脂肪堆积和炎症等方式改善糖脂代谢^[44-45]。代谢综合征患者肠道 AKK 的丰度较低, 而利胆化痰活血方可通过调节 AKK 与石胆酸、胆酸的交互作用来改善代谢综合征大鼠的糖脂代谢紊乱^[46-48]。这些发现进一步证实了中药复方通过调节 AKK 来改善代谢的作用机制。

4 AKK 的工程改造

AKK 作为一种关键的益生菌, 其工程改造潜力正逐步显现。近期研究表明, 纳米颗粒递送 AKK 产生的乙酰转移酶 Amuc_2172 可以调节肿瘤微环境并增强免疫系统活性^[49]。这种微生物-纳米技术融合的免疫调控策略为疾病治疗提供了新思路。同时, 微囊化技术的应用有效提升了 AKK 的存活率^[50], 使其在复杂的肠道环境中更具优势。随着基因组测序和下一代测序技术的进步, AKK 的遗传改造潜力得到了更深

层次的开发。其基因组分析揭示了 AKK 能够合成必需氨基酸和微量营养素的能力, 伴随基因重组和基因流动的发现, 为遗传操作提供了重要基础^[51]。总体而言, 随着纳米技术、生物工程和基因组学在 AKK 工程改造中的不断发展, 拓宽了 AKK 的应用前景, 并为代谢疾病、肠道健康和免疫治疗提供了创新的微生态疗法。

5 总结与展望

糖脂代谢紊乱是导致肥胖、2 型糖尿病、代谢相关脂肪性肝病以及心脑血管疾病等多种代谢相关疾病的重要原因。当前国内外研究表明, AKK 作为肠道中的有益菌, 与肥胖、糖尿病等代谢疾病呈负相关^[52], 其在促进机体代谢健康中的重要性逐渐受到重视。然而, AKK 对肠道微生物群的调节并非总是有益的。例如: 抗生素治疗后重建肠道时 AKK 可能会增加小鼠结直肠癌的风险^[53]; 多发性硬化症患者体内 AKK 丰度增加可能与疾病加重有关^[54]; AKK 还可能加重缺乏纤维的小鼠的食物过敏反应^[55]。这些情况总体上强调了对 AKK 深入研究的重要性, 确保在利用其益生菌特性时能够避免潜在的健康风险。本文阐述了 AKK 通过多种机制影响机体的糖脂代谢, 包括促进 GLP-1 的分泌、上调 UCP-1 的表达、生成 SCFAs、调控相关基因的表达以及 Amuc 的调控作用等。

关于 AKK 在糖脂代谢中的作用机制仍需进一步深入研究, 尤其是关于 AKK 的临床试验。目前关于 AKK 的研究仍存在诸多疑点: AKK 与其他肠道菌群之间的相互作用如何? AKK 的代谢产物如何深入影响肠道黏膜屏障? 临床中哪些药物及其成分能够提高 AKK 的丰度? 这些问题都需要广泛开展关于 AKK 的临床试验, 深入研究 AKK 及其代谢产物的作用机制, 建立相应的临床生物标志物, 明确 AKK 与糖脂代谢之间的关系。总之, AKK 的研究展现出广阔的前景, 为代谢疾病的预防与治疗提供了新的思路。

作者贡献声明

赵月双：综述撰写与作图；肖铁刚：综述修改与润色；张扬：辅助作图；吕佳璐：辅助作图；杜翔宇：文献分析；卫嘉华：文献分析；刘凯利：文献查找；张力：文献查找；徐俊：综述构思与写作指导；王兵：综述构思与写作指导。

作者利益冲突公开声明

作者声明不存在任何可能会影响本文所报告工作的已知经济利益或个人关系。

参考文献

- [1] DERRIEN M, VAUGHAN EE, PLUGGE CM, de VOS WM. *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.
- [2] YAN J, SHENG L, LI H. *Akkermansia muciniphila*: is it the Holy Grail for ameliorating metabolic diseases[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1984104.
- [3] YAN S, CHEN L, LI N, WEI X, WANG J, DONG W, WANG Y, SHI J, DING X, PENG Y. Effect of *Akkermansia muciniphila* on pancreatic islet β -cell function in rats with prediabetes mellitus induced by a high-fat diet[J]. Bioresources and Bioprocessing, 2024, 11(1): 51.
- [4] XU Y, WANG N, TAN HY, LI S, ZHANG C, FENG Y. Function of *Akkermansia muciniphila* in obesity: interactions with lipid metabolism, immune response and gut systems[J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 11: 219.
- [5] MÜLLER TD, FINAN B, BLOOM SR, D'ALESSIO D, DRUCKER DJ, FLATT PR, FRITSCH A, GRIBBLE F, GRILL HJ, HABENER JF, HOLST JJ, LANGHANS W, MEIER JJ, NAUCK MA, PEREZ-TILVE D, POCAI A, REIMANN F, SANDOVAL DA, SCHWARTZ TW, SEELEY RJ, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)[J]. Molecular Metabolism, 2019, 30: 72-130.
- [6] 姜荣生, 张龙, 管其凡, 张静, 吴元丰, 刘明军. 短链脂肪酸在2型糖尿病中的作用研究进展[J]. 中国全科医学, 2024, 27(24): 3031-3037.
JIANG RS, ZHANG L, GUAN QF, ZHANG J, WU YF, LIU MJ. Advances in the role of short-chain fatty acids in type 2 diabetes[J]. Chinese General Practice, 2024, 27(24): 3031-3037 (in Chinese).
- [7] YOON HS, CHO CH, YUN MS, JANG SJ, YOU HJ, KIM JH, HAN D, CHA KH, MOON SH, LEE K, KIM YJ, LEE SJ, NAM TW, KO G. *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.
- [8] CANI PD, KNAUF C. A newly identified protein from *Akkermansia muciniphila* stimulates GLP-1 secretion[J]. Cell Metabolism, 2021, 33(6): 1073-1075.
- [9] WU ZQ, CHEN XM, MA HQ, LI K, WANG YL, LI ZJ. *Akkermansia muciniphila* cell-free supernatant improves glucose and lipid metabolisms in *Caenorhabditis elegans*[J]. Nutrients, 2023, 15(7): 1725.
- [10] SEO Y, KINGSLEY S, WALKER G, MONDOUX MA, TISSENBAUM HA. Metabolic shift from glycogen to trehalose promotes lifespan and healthspan in *Caenorhabditis elegans*[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2018, 115(12): E2791-E2800.
- [11] BROOKS L, VIARDOT A, TSAKMAKI A, STOLARCZYK E, HOWARD JK, CANI PD, EVERARD A, SLEETH ML, PSICHAS A, ANASTASOVSKAJ J, BELL JD, BELL-ANDERSON K, MACKAY CR, GHATEI MA, BLOOM SR, FROST G, BEWICK GA. Fermentable carbohydrate stimulates FFAR2-dependent colonic PYY cell expansion to increase satiety[J]. Molecular Metabolism, 2017, 6(1): 48-60.
- [12] PLOVIER H, EVERARD A, DRUART C, DEPOMMIER C, van HUL M, GEURTS L, CHILLOUX J, OTTMAN N, DUPARC T, LICHTENSTEIN L, MYRIDAKIS A, DELZENNE NM, KLIEVINK J, BHATTACHARJEE A, van der ARK KC, AALVINK S, MARTINEZ LO, DUMAS ME, MAITER D, LOUMAYE A, 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.
- [13] WEI L, PAN Y, GUO Y, ZHU Y, JIN H, GU Y, LI C, WANG Y, LIN J, CHEN Y, KE C, XU L. Symbiotic combination of *Akkermansia muciniphila* and inosine alleviates alcohol-induced liver injury by modulating gut dysbiosis and immune responses[J]. Frontiers in Microbiology, 2024, 15: 1355225.
- [14] LI J, YANG G, ZHANG Q, LIU Z, JIANG X, XIN Y. Function of *Akkermansia muciniphila* in type 2 diabetes and related diseases[J]. Frontiers in Microbiology, 2023, 14: 1172400.
- [15] WANG LJ, JIN YL, PEI WL, LI JC, ZHANG RL, WANG JJ, LIN W. Amuc_1100 pretreatment alleviates acute pancreatitis in a mouse model through regulating gut microbiota and inhibiting inflammatory infiltration[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2024, 45(3): 570-580.
- [16] HE X, BAI Y, ZHOU H, WU K. *Akkermansia muciniphila* alters gut microbiota and immune system to

- improve cardiovascular diseases in murine model[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13: 906920.
- [17] FURMAN D, CAMPISI J, VERDIN E, CARRERA-BASTOS P, TARG S, FRANCESCHI C, FERRUCCI L, GILROY DW, FASANO A, MILLER GW, MILLER AH, MANTOVANI A, WEYAND CM, BARZILAI N, GORONZY JJ, RANDO TA, EFFROS RB, LUCIA A, KLEINSTREUER N, SLAVICH GM. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(12): 1822-1832.
- [18] LEE SJ, SANCHEZ-WATTS G, KRIEGER JP, PIGNALOSA A, NORELL PN, CORTELLA A, PETTERSEN KG, VRDOLJAK D, HAYES MR, KANOSKI SE, LANGHANS W, WATTS AG. Loss of dorsomedial hypothalamic GLP-1 signaling reduces BAT thermogenesis and increases adiposity[J]. *Molecular Metabolism*, 2018, 11: 33-46.
- [19] WU Z, XIAO Y, ZHOU F, CHEN J, CHEN X, HOU A, WANG Y, LI Z. Pasteurized *Akkermansia muciniphila* reduces fat accumulation via *nhr-49*-mediated nuclear hormone signaling pathway in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6159.
- [20] SHENG L, JENA PK, LIU HX, HU Y, NAGAR N, BRONNER DN, SETTLES ML, BÄUMLER AJ, WAN YY. Obesity treatment by epigallocatechin-3-gallate-regulated bile acid signaling and its enriched *Akkermansia muciniphila*[J]. *FASEB Journal*, 2018, 32(12): 6371-6384.
- [21] RAO Y, KUANG Z, LI C, GUO S, XU Y, ZHAO D, HU Y, SONG B, JIANG Z, GE Z, LIU X, LI C, CHEN S, YE J, HUANG Z, LU Y. 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.
- [22] KINDT A, LIEBISCH G, CLAVEL T, HALLER D, HÖRMANNSPERGER G, YOON H, KOLMEDER D, SIGRUENER A, KRAUTBAUER S, SEELIGER C, GANZHA A, SCHWEIZER S, MORISSET R, STROWIG T, DANIEL H, HELM D, KÜSTER B, KRUMSIEK J, ECKER J. The gut microbiota promotes hepatic fatty acid desaturation and elongation in mice[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 3760.
- [23] HE J, ZHANG P, SHEN L, NIU L, TAN Y, CHEN L, ZHAO Y, BAI L, HAO X, LI X, ZHANG S, ZHU L. Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(17): 6356.
- [24] YAN M, AUDET-WALSH É, MANTEGHI S, DUFOUR CR, WALKER B, BABA M, ST-PIERRE J, GIGUÈRE V, PAUSE A. Chronic AMPK activation via loss of FLCN induces functional beige adipose tissue through PGC-1 α /ERR α [J]. *Genes & Development*, 2016, 30(9): 1034-1046.
- [25] PORTINCASA P, BONFRATE L, VACCA M, DE ANGELIS M, FARELLA I, LANZA E, KHALIL M, WANG DQ, SPERANDIO M, DI CIAULA A. Gut microbiota and short chain fatty acids: implications in glucose homeostasis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(3): 1105.
- [26] SONG Z, CHEN J, JI Y, YANG Q, CHEN Y, WANG F, WU Z. Amuc attenuates high-fat diet-induced metabolic disorders linked to the regulation of fatty acid metabolism, bile acid metabolism, and the gut microbiota in mice[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 242: 124650.
- [27] HE J, HOU T, WANG Q, WANG Q, JIANG Y, CHEN L, XU J, QI Y, JIA D, GU Y, GAO L, YU Y, WANG L, KANG L, SI J, WANG L, CHEN S. L-arginine metabolism ameliorates age-related cognitive impairment by Amuc_1100-mediated gut homeostasis maintaining[J]. *Aging Cell*, 2024, 23(4): e14081.
- [28] KANG EJ, KIM JH, KIM YE, LEE H, JUNG KB, CHANG DH, LEE Y, PARK S, LEE EY, LEE EJ, KANG HB, RHYOO MY, SEO S, PARK S, HUH Y, GO J, CHOI JH, CHOI YK, LEE IB, CHOI DH, et al. The secreted protein Amuc_1409 from *Akkermansia muciniphila* improves gut health through intestinal stem cell regulation[J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 2983.
- [29] WANG L, TANG L, FENG Y, ZHAO S, HAN M, ZHANG C, YUAN G, ZHU J, CAO S, WU Q, LI L, ZHANG Z. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurised bacterium blunts colitis associated tumourigenesis by modulation of CD8⁺ T cells in mice[J]. *Gut*, 2020, 69(11): 1988-1997.
- [30] SHIN NR, LEE JC, LEE HY, KIM MS, WHON TW, LEE MS, BAE JW. 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.
- [31] LEE H, LEE Y, KIM J, AN J, LEE S, KONG H, SONG Y, LEE CK, KIM K. Modulation of the gut microbiota by metformin improves metabolic profiles in aged obese mice[J]. *Gut Microbes*, 2018, 9(2): 155-165.
- [32] DE LA CUESTA-ZULUAGA J, MUELLER NT, CORRALES-AGUDELO V, VELÁSQUEZ-MEJÍA EP, CARMONA JA, ABAD JM, ESCOBAR JS. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading *Akkermansia muciniphila* and several short-chain fatty acid producing microbiota in the gut[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(1): 54-62.
- [33] KE H, LI F, DENG W, LI Z, WANG S, LV P, CHEN Y. Metformin exerts anti-inflammatory and mucus barrier protective effects by enriching *Akkermansia muciniphila* in mice with ulcerative colitis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 726707.
- [34] ZHOU ZY, REN LW, ZHAN P, YANG HY, CHAI DD,

- YU ZW. Metformin exerts glucose-lowering action in high-fat fed mice *via* attenuating endotoxemia and enhancing insulin signaling[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2016, 37(8): 1063-1075.
- [35] ZHU X, SHEN J, FENG S, HUANG C, WANG H, HUO F, LIU H. *Akkermansia muciniphila*, which is enriched in the gut microbiota by metformin, improves cognitive function in aged mice by reducing the proinflammatory cytokine interleukin-6[J]. *Microbiome*, 2023, 11(1): 120.
- [36] WATANABE Y, FUJISAKA S, MORINAGA Y, WATANABE S, NAWAZ A, HATTA H, KADO T, NISHIMURA A, BILAL M, ASLAM MR, HONDA K, NAKAGAWA Y, SOFTIC S, HIRABAYASHI K, NAKAGAWA T, NAGAI Y, TOBE K. Isoxanthohumol improves obesity and glucose metabolism *via* inhibiting intestinal lipid absorption with a bloom of *Akkermansia muciniphila* in mice[J]. *Molecular Metabolism*, 2023, 77: 101797.
- [37] ZABOLOTNEVA AA, VASILIEV IY, GRIGORYEVA T, GAPONOV AM, CHEKHONIN VP, ROUMIANTSEV SA, SHESTOPALOV AV. Supplementation of a high-fat diet with pentadecylresorcinol increases the representation of *Akkermansia muciniphila* in the mouse small and large intestines and may protect against complications caused by imbalanced nutrition[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(12): 6611.
- [38] MOREIRA GV, AZEVEDO FF, RIBEIRO LM, SANTOS A, GUADAGNINI D, GAMA P, LIBERTI E, SAAD M, CARVALHO C. Liraglutide modulates gut microbiota and reduces NAFLD in obese mice[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2018, 62: 143-154.
- [39] 种莹, 罗子宸, 许伟辰, 钱桂英, 单进军. 桔梗多糖对嗜黏蛋白阿克曼氏菌生长及代谢的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2023, 39(4): 365-374.
- CHONG Y, LUO ZC, XU WC, QIAN GY, SHAN JJ. Effect of *Platycodon grandiflorum* polysaccharide on the growth and metabolism of *Akkermansia muciniphila*[J]. *Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 39(4): 365-374 (in Chinese).
- [40] RÉGNIER M, RASTELLI M, MORISSETTE A, SURIANO F, LE ROY T, PILON G, DELZENNE N, MARETTE A, van HUL M, CANI P. Rhubarb supplementation prevents diet-induced obesity and diabetes in association with increased *Akkermansia muciniphila* in mice[J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 2932.
- [41] OU X, CHEN J, LI B, YANG Y, LIU X, XU Z, XIANG X, WANG Q. Multiomics reveals the ameliorating effect and underlying mechanism of aqueous extracts of *polygonatum sibiricum* rhizome on obesity and liver fat accumulation in high-fat diet-fed mice[J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155843.
- [42] LUO Z, XU W, YUAN T, SHI C, JIN T, CHONG Y, JI J, LIN L, XU J, ZHANG Y, KANG A, ZHOU W, XIE T, DI L, SHAN J. *Platycodon grandiflorus* root extract activates hepatic PI3K/PIP3/Akt insulin signaling by enriching gut *Akkermansia muciniphila* in high fat diet fed mice[J]. *Phytomedicine*, 2023, 109: 154595.
- [43] SHEN Z, CUI T, LIU Y, WU S, HAN C, LI J. *Astragalus membranaceus* and *Salvia miltiorrhiza* ameliorate diabetic kidney disease *via* the “gut-kidney axis” [J]. *Phytomedicine*, 2023, 121: 155129.
- [44] SHI J, LIU Y, ZHANG Z, ZHONG X, CAO Y, NI H, HE Q, WANG Z, LIU Y, CHEN Q, WEI J, WANG H, GONG L, XIE C, HOU J, WU W. Zexie-Baizhu Decoction ameliorates non-alcoholic fatty liver disease through gut-adipose tissue crosstalk[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2024, 337: 118700.
- [45] HAN R, QIU H, ZHONG J, ZHENG N, LI B, HONG Y, MA J, WU G, CHEN L, SHENG L, LI H. Si Miao Formula attenuates non-alcoholic fatty liver disease by modulating hepatic lipid metabolism and gut microbiota[J]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153544.
- [46] SHANG HN, ZHANG L, XIAO TG, ZHANG L, RUAN J, ZHANG Q, LIU KL, YU ZH, NI YQ, WANG B. Study on the differences of gut microbiota composition between phlegm-dampness syndrome and qi-yin deficiency syndrome in patients with metabolic syndrome[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13: 1063579.
- [47] 阮君, 尚浩南, 刘雨, 张强, 刘凯利, 张力, 肖铁刚, 范春香, 王兵. 利胆化痰活血方对代谢综合征大鼠糖脂代谢及血压的影响[J]. *中医学报*, 2021, 36(3): 589-593.
- RUAN J, SHANG HN, LIU Y, ZHANG Q, LIU KL, ZHANG L, XIAO TG, FAN CX, WANG B. The effects of Lidan Huatan Huoxue Prescription on glucolipid metabolism and blood pressure in rats with metabolic syndrome[J]. *Acta Chinese Medicine*, 2021, 36(3): 589-593 (in Chinese).
- [48] 尚浩南. 利胆化痰活血方调控代谢综合征大鼠胆汁酸代谢与肠道菌群的机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- SHANG HN. The research of mechanisms on Lidan Huatan Huoxue decoction in regulating bile acid metabolism and intestinal flora distribution in rats with metabolic syndrome[D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2020 (in Chinese).
- [49] JIANG Y, XU Y, ZHENG C, YE L, JIANG P, MALIK S, XU G, ZHOU Q, ZHANG M. Acetyltransferase from *Akkermansia muciniphila* blunts colorectal tumorigenesis by reprogramming tumour microenvironment[J]. *Gut*, 2023, 72(7): 1308-1318.
- [50] MARCIAL-COBA MS, CIEPLAK T, CAHÚ TB, BLENNOW A, KNØCHEL S, NIELSEN DS. Viability of microencapsulated *Akkermansia muciniphila* and *Lactobacillus plantarum* during freeze-drying, storage and *in vitro* simulated upper gastrointestinal tract passage[J]. *Food & Function*, 2018, 9(11): 5868-5879.
- [51] ABBASI A, BAZZAZ S, DA CRUZ AG, KHORSHIDIAN N, SAADAT YR, SABAHI S, OZMA

- MA, LAHOUTY M, ASLANI R, MORTAZAVIAN AM. A critical review on *Akkermansia muciniphila*: functional mechanisms, technological challenges, and safety issues[J]. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2024, 16(4): 1376-1398.
- [52] 董新燕, 刘雪, 刘曼妮, 张翔凌, 王国庆. 嗜黏蛋白阿克曼菌在糖尿病和肥胖中的作用[J]. *微生物学报*, 2020, 60(5): 856-863.
- DONG XY, LIU X, LIU MN, ZHANG XL, WANG GQ. Role of *Akkermansia muciniphila* in diabetes and obesity[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2020, 60(5): 856-863 (in Chinese).
- [53] WANG K, WU W, WANG Q, YANG L, BIAN X, JIANG X, LV L, YAN R, XIA J, HAN S, LI L. The negative effect of *Akkermansia muciniphila*-mediated post-antibiotic reconstitution of the gut microbiota on the development of colitis-associated colorectal cancer in mice[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13: 932047.
- [54] BERER K, GERDES LA, CEKANAVICIUTE E, JIA X, XIAO L, XIA Z, LIU C, KLOTZ L, STAUFFER U, BARANZINI SE, KÜMPFEL T, HOHLFELD R, KRISHNAMOORTHY G, WEKERLE H. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(40): 10719-10724.
- [55] PARRISH A, BOUDAUD M, GRANT ET, WILLIEME S, NEUMANN M, WOLTER M, CRAIG SZ, DE SCISCIO A, COSMA A, HUNEWALD O, OLLERT M, DESAI MS. *Akkermansia muciniphila* exacerbates food allergy in fibre-deprived mice[J]. *Nature Microbiology*, 2023, 8(10): 1863-1879.