

Akkermansia. muciniphila 与代谢性疾病

唐榕 木良善

【摘要】 代谢性疾病的发生与肠道菌群失调密切相关。许多研究表明, *Akkermansia. muciniphila* (*A. muciniphila*) 的定植可降低肠道屏障的通透性, 有效地防止慢性低度炎症反应的发生, 并且与机体糖代谢、脂代谢以及氨基酸代谢密切相关。糖尿病、肥胖等代谢性疾病患者体内的 *A. muciniphila* 丰度下降, 补充后代代谢状态改善。正确地认识 *A. muciniphila* 与代谢疾病的相关性及其发挥作用的机制, 有利于为肥胖、糖尿病等代谢性疾病的治疗提供新的靶点和思路。

【关键词】 肠道菌群; *Akkermansia. muciniphila*; 糖尿病; 肥胖

Akkermansia. muciniphila and metabolic diseases Tang Rong*, Mu Liangshan. * The Second School of Medicine, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

Corresponding author: Mu Liangshan, Email: liangshanmu@hotmail.com

【Abstract】 Gut microbiota is found to be associated with metabolic diseases. Many studies have shown that the colonization of *Akkermansia. muciniphila* (*A. muciniphila*) can reduce the permeability of intestinal barrier, which effectively prevent the occurrence of chronic low-grade inflammation, and is closely related to glucose metabolism, lipid metabolism and amino acid metabolism. The abundance of *A. muciniphila* in patients with diabetes, obesity and other metabolic diseases is decreased, and the metabolic state is improved after supplementation. A correct understanding of the relationship between *A. muciniphila* and metabolic diseases as well as mechanism will help to provide new targets and ideas for the treatment of metabolic diseases such as obesity and diabetes.

【Key words】 Gut microbiota; *Akkermansia. muciniphila*; Diabetes mellitus; Obesity

许多代谢性疾病的发生、发展与肠道菌群的定植水平息息相关。*Akkermansia. muciniphila* (*A. muciniphila*) 是近些年来备受关注的一种肠菌, 不少研究表明, *A. muciniphila* 可以改善机体代谢, 本文将着重讨论 *A. muciniphila* 与肥胖、糖尿病等代谢性疾病的关系。

1 *A. muciniphila* 概述

2004 年 Derrien 等从一位健康白人女性的粪便中分离得到了 *A. muciniphila*, 它是一种以降解宿主黏蛋白为主要代谢特征的椭圆型疣微菌门革兰阴性厌氧菌, 主要定植在黏蛋白丰富的肠道黏液层。*A. muciniphila* 分解黏蛋白, 其代谢物经肠上皮吸收可为宿主提供能量及作用于各器官调节生理功能。研究显示, *A. muciniphila* 在胃肠道中广泛分布, 在结

肠中的分布多于回肠, 且在远端的分布多于近端, 其分布模式依赖于结肠的 pH 梯度^[1]。*A. muciniphila* 在人群中的分布与年龄密切相关, 成人体内 *A. muciniphila* 的定植水平高于老年和 1 岁以下的幼儿。饮食可对 *A. muciniphila* 在宿主体内的定植产生一定的影响^[2]。其中高脂饮食使 *A. muciniphila* 定植水平显著降低, 而单糖、二糖、支链氨基酸以及多酚类成分则可提高 *A. muciniphila* 的丰度^[3-4]。此外, *A. muciniphila* 在生物体内定植丰度的降低与肥胖、糖尿病和非酒精性脂肪性肝病等代谢性疾病密切相关, 而当糖尿病、肥胖患者的病情改善后, *A. muciniphila* 的定植水平随之提高, 提示了 *A. muciniphila* 在代谢性疾病的发生、发展过程中的重要作用。

2 *A. muciniphila* 与代谢性疾病

2.1 肥胖 研究人员利用高通量测序技术对粪便样本分析发现, 肥胖患者体内的 *A. muciniphila* 丰度显著低于正常体重者, 且与皮下脂肪直径、腰臀比、空腹血糖及甘油三酯等显著负相关^[5-6]。有研究表

明,Roux-en-Y 胃旁路术后肥胖患者的体重快速下降,而 *A. muciniphila* 的定植水平可相应提高^[6]。Remely 等^[7]纳入无胰岛素抵抗的肥胖患者,以营养干预的方式减轻体重,并采集治疗前、后的粪便样本,基于高通量测序法鉴定菌种发现,当患者体重减轻之后,*A. muciniphila* 的定植水平随之回升。因此,*A. muciniphila* 在肥胖的发生、发展过程中发挥重要作用,对其机制的深入研究将为肥胖的治疗提供新的策略。

2.2 糖尿病 *A. muciniphila* 在糖尿病患者的定植水平相对降低。Hansen 等^[8]研究显示,非肥胖型糖尿病小鼠进行万古霉素治疗后,1 型糖尿病的发生率显著降低,而 *A. muciniphila* 的定植水平随之提高,提示 *A. muciniphila* 可能参与限制 1 型糖尿病的发展。2 型糖尿病(T2DM)以胰岛素抵抗为特征,Dao 等^[9]研究显示,*A. muciniphila* 定植水平高的个体具有更好的胰岛素敏感性,表明 *A. muciniphila* 可缓解胰岛素抵抗。此外,Liu 等^[10]检测了 70 例 T2DM 患者体内的 *A. muciniphila* 丰度,16srRNA 测序显示 *A. muciniphila* 定植水平降低,与空腹血糖、尿糖呈负相关。Greer 等^[11]进一步发现,若补充 *A. muciniphila* 数量则宿主的葡萄糖糖耐量增加,若不补充则宿主葡萄糖糖不耐受,说明 *A. muciniphila* 可改善宿主的糖代谢。然而 Qin 等^[12]研究发现,T2DM 患者体内 *A. muciniphila* 的定植水平反而提高,考虑可能与患者正在服用二甲双胍有关,而有研究表明,二甲双胍可提高 *A. muciniphila* 的丰度,因此这个反常的结果可能是由二甲双胍干预引起的。这一观点可用未接受二甲双胍治疗的糖尿病前期以及刚诊断为糖尿病的患者 *A. muciniphila* 的定植水平较低证明^[13]。因此,*A. muciniphila* 在糖尿病的发生、发展中具有重要作用。

2.3 非酒精性脂肪性肝病 肠道微生物是 Toll 样受体配体的重要来源,肠菌组成的改变可导致其更多的被转运到肝脏,从而产生过量的炎症细胞因子诱发非酒精性脂肪性肝病的发生。研究发现,非酒精性脂肪性肝病宿主体内的 *A. muciniphila* 定植水平较低,鱼油在改善非酒精性脂肪性肝病的同时能提高体内 *A. muciniphila* 的丰度。而干预性地提高宿主体内 *A. muciniphila* 的丰度可有效改善非酒精性脂肪性肝病的代谢参数,表明 *A. muciniphila* 对抑制非酒精性脂肪性肝病的发生、发展具有重要作用^[14]。

2.4 苯丙酮尿症 苯丙酮尿症是最常见的氨基酸代谢疾病。Pinheiro de Oliveira 等^[15]纳入了 8 例苯丙酮尿症患者,基于 16srRNA 测序对其肠道菌群结构进行检测并与健康人做对比。结果显示,*A. muciniphila* 的定植水平在苯丙酮尿症患者体内显著高于同体型对照组。提示 *A. muciniphila* 在苯丙酮尿症的发生、发展中可能发挥重要作用,但其具体机制尚不明确。

2.5 维生素 D 缺乏症 有研究表明,适当的补充维生素 D 可改善肠道菌群和代谢综合征。Su 等^[14]在维生素 D 缺陷小鼠模型中发现,*A. muciniphila* 的丰度低于正常小鼠。除此之外,维生素 D 受体基因敲除后的小鼠,血清 α -防御素 5 的水平降低,并且伴有肝脂肪变性和肠道通透性增强,对小鼠补充 α -防御素 5 后,伴随着脂肪肝和一些代谢物标志的改善,*A. muciniphila* 定植水平可提高。可见,*A. muciniphila*、维生素 D、宿主代谢之间存在一定相关性。

3 *A. muciniphila* 与宿主代谢的相关机制

3.1 *A. muciniphila* 与慢性低度炎症反应 当分泌内毒素的菌种数量增多或是肠道通透性增强时,内毒素便可从肠道进入血液循环引发代谢性内毒素血症。有研究表明,肠道黏膜的厚度与 *A. muciniphila* 的丰度呈正相关,且 *A. muciniphila* 的定植降低了肠道通透性,减少内毒素入血,从而阻断了内毒素与脂多糖受体结合后引起的一系列免疫反应,缓解了慢性低度炎症反应^[16]。Gulhane 等^[17]研究发现,改善慢性低度炎症反应的同时伴随有 *A. muciniphila* 的定植水平增加,且 *A. muciniphila* 的补充则可引起 α -生育酚、 β -谷甾醇等抗炎因子的水平升高,从而减轻慢性低度炎症反应,改善宿主代谢^[18]。Plovier 等^[19]从 *A. muciniphila* 的外膜中分离出一种耐高温的特殊蛋白,解释了 *A. muciniphila* 在经巴斯德氏灭菌后,其降低脂肪量增长、缓解胰岛素抵抗、改善血脂异常的能力增强的现象,进一步发现 *A. muciniphila* 对肠道屏障具有重要的巩固作用。Li 等^[16]研究表明,*A. muciniphila* 可通过巩固肠道屏障,减少内毒素入血,从而阻遏巨噬细胞浸润和促炎细胞因子以及趋化因子的表达,预防动脉粥样硬化。因此,通过加固肠道屏障,抑制代谢性内毒素血症很可能是 *A. muciniphila* 改善代谢的第一道防线,对 *A. muciniphila* 结构更进一步的认识将有助于揭示这一保护过程的具体机制。

3.2 *A. muciniphila* 与脂代谢 研究表明,*A. muciniphila*

niphila 的补充可引起宿主脂肪酸合成相关基因表达的减弱,并抑制其在肝和肌肉中的运输,减少甘油三酯的合成^[20-21]。这提示 *A. muciniphila* 可通过此途径阻遏肥胖的发生。Shen 等^[22]研究表明, *A. muciniphila* 可通过提高低密度脂蛋白受体的表达,使宿主免于急、慢性高脂血症。在瘦素缺陷的肥胖小鼠模型中, *A. muciniphila* 定植水平较低并且葡萄糖耐量下降,而补充 *A. muciniphila* 后,小鼠的瘦素水平得以回升,因此 *A. muciniphila* 改善肥胖的机制可能与瘦素相关^[23]。此外,还有研究表明宿主体内初级胆汁酸水平与 *A. muciniphila* 呈正相关^[24]。因此,虽然 *A. muciniphila* 对脂代谢具有明确的积极作用,但在代谢改善过程中伴有多种生物标志物的改变,因而其具体机制难有定论,仍待深入研究。

3.3 *A. muciniphila* 与糖代谢 *A. muciniphila* 能够显著地提高葡萄糖耐量和胰岛素敏感性^[18]。二甲双胍作为治疗胰岛素抵抗的一线药物,在改善糖代谢的同时使杯状细胞的数目显著增加,产生更多的黏蛋白,为 *A. muciniphila* 的增殖提供物质和能量来源。研究发现,单独补充 *A. muciniphila* 而不使用二甲双胍同样能使糖代谢得以改善,表明 *A. muciniphila* 可能是二甲双胍治疗胰岛素抵抗的一个靶点。同一研究表明,此菌还可通过诱导内脏脂肪组织中的 Foxp3 调节性 T 细胞而减轻脂肪组织炎症反应,进而缓解胰岛素抵抗^[25]。Roux-en-Y 胃旁路术后, *A. muciniphila* 和胰高血糖素样肽-1 水平同时升高,表明 *A. muciniphila* 可能通过提高胰高血糖素样肽-1 的水平来改善糖代谢^[6]。

4 总结与展望

A. muciniphila 作为肠道菌群中一种“年轻”的“明星菌”,在宿主的能量吸收、营养代谢中发挥重要作用,影响肠壁通透性,防止慢性低度炎症反应的发生,对糖尿病、肥胖以及非酒精性脂肪性肝病等代谢相关性疾病具有显著的改善作用。然而其影响宿主代谢的具体机制仍有待研究。因此全面了解 *A. muciniphila* 在相关代谢性疾病发生、发展中的变化规律,进而阐明其发挥作用的具体机制,通过注射或口服相应的试剂、肠菌移植等手段,调节 *A. muciniphila* 在宿主体内的丰度以改善宿主代谢,有望成为治疗糖尿病、肥胖和非酒精性脂肪性肝病等代谢性疾病的新途径。

参 考 文 献

- [1] Van Herreweghen F, Van den Abbeele P, De Mulder T, et al. *In vitro* colonisation of the distal colon by *Akkermansia muciniphila* is largely mucin and pH dependent[J]. *Benef Microbes*, 2017, 8 (1): 81-96. DOI: 10. 3920/BM2016. 0013.
- [2] Baldwin J, Collins B, Wolf PG, et al. Table grape consumption reduces adiposity and markers of hepatic lipogenesis and alters gut microbiota in butter fat-fed mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 27: 123-135. DOI: 10. 1016/j. jnuthio. 2015. 08. 027.
- [3] Yang Z, Huang S, Zou D, et al. Metabolic shifts and structural changes in the gut microbiota upon branched-chain amino acid supplementation in middle-aged mice[J]. *Amino Acids*, 2016, 48 (12): 2731-2745. DOI: 10. 1007/s00726-016-2308-y.
- [4] Anhê FF, Pilon G, Roy D, et al. Triggering *Akkermansia* with dietary polyphenols: a new weapon to combat the metabolic syndrome[J]. *Gut Microbes*, 2016, 7 (2): 146-153. DOI: 10. 1080/19490976. 2016. 1142036.
- [5] Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky 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. DOI: 10. 1136/gutjnl-2014-308778.
- [6] Yan M, Song MM, Bai RX, et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on intestinal *Akkermansia muciniphila*[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2016, 8 (4): 301-307. DOI: 10. 4240/wjgs. v8. i4. 301.
- [7] Remely M, Hippe B, Zanner J, et al. Gut microbiota of obese, type 2 diabetic individuals is enriched in *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* and *Peptostreptococcus anaerobius* after weight loss[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2016.
- [8] Hansen CH, Krych L, Nielsen DS, 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. DOI: 10. 1007/s00125-012-2564-7.
- [9] Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky 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. DOI: 10. 1136/gutjnl-2014-308778.
- [10] Liu F, Ling Z, Xiao Y, et al. Dysbiosis of urinary microbiota is positively correlated with type 2 diabetes mellitus[J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (3): 3798-3810. DOI: 10. 18632/oncotarget. 14028.
- [11] Greer RL, Dong X, Moraes AC, et al. *Akkermansia muciniphila* mediates negative effects of IFN γ on glucose metabolism[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13329. DOI: 10. 1038/ncomms13329.
- [12] Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2012, 490 (7418): 55-60. DOI: 10. 1038/nature11450.
- [13] Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106 (7): 2365-2370. DOI: 10. 1073/pnas. 0812600106.
- [14] Su D, Nie Y, Zhu A, et al. Vitamin D signaling through induction of paneth cell defensins maintains gut microbiota and improves metabolic disorders and hepatic steatosis in animal models[J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 498. DOI: 10. 3389/fphys. 2016. 00498.
- [15] Pinheiro de Oliveira F, Mendes RH, Dobbler PT, et al. Phenylketonuria and gut microbiota: a controlled study based on next-generation sequencing[J]. *PLoS One*, 2016, 11 (6): e0157513.

- DOI:10.1371/journal.pone.0157513.
- [16] Li J, Lin S, Vanhoutte PM, et al. Akkermansia muciniphila protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in *Apoe*^{-/-} mice [J]. *Circulation*, 2016, 133 (24): 2434-2446. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645.
- [17] Gulhane M, Murray L, Lourie R, et al. High fat diets induce colonic epithelial cell stress and inflammation that is reversed by IL-22 [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:28990. DOI:10.1038/srep28990.
- [18] 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.
- [19] 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. DOI:10.1038/nm.4236.
- [20] 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.
- [21] Schneeberger M, Everard A, Gómez-Valadés AG, et al. Akkermansia muciniphila inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16643. DOI: 10.1038/srep16643.
- [22] Shen J, Tong X, Sud N, et al. Low-density lipoprotein receptor signaling mediates the triglyceride-lowering action of Akkermansia muciniphila in genetic-induced hyperlipidemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36 (7): 1448-1456. DOI:10.1161/ATVBAHA.116.307597.
- [23] Ellekilde M, Krych L, Hansen CH, et al. Characterization of the gut microbiota in leptin deficient obese mice - Correlation to inflammatory and diabetic parameters [J]. *Res Vet Sci*, 2014, 96 (2): 241-250. DOI:10.1016/j.rvsc.2014.01.007.
- [24] Pierre JF, Martinez KB, Ye H, et al. Activation of bile acid signaling improves metabolic phenotypes in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 311 (2): G286-G304. DOI:10.1152/ajpgi.00202.2016.
- [25] Shin NR, Lee JC, Lee HY, 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. DOI:10.1136/gutjnl-2012-303839.

(收稿日期:2017-04-22)

(上接第 25 页)

- [11] 吴杰萍, 郭志新, 齐伟, 等. 艾塞那肽通过下调 p22phox、NOX4 和 TGF- β 1 减轻 1 型糖尿病大鼠主动脉的氧化应激损伤 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21 (8): 711-715.
- [12] Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292 (1): C82-C97. DOI:10.1152/ajpcell.00287.2006.
- [13] Nagayama K, Kyotani Y, Zhao J, et al. Exendin-4 prevents vascular smooth muscle cell proliferation and migration by angiotensin II via the inhibition of ERK1/2 and JNK signaling pathways [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (9): e0137960. DOI: 10.1371/journal.pone.0137960.
- [14] Muñoz FJ, Jiménez M, Melón J, et al. Phenotypic changes in vascular smooth muscle cells during aging: insulin effect on migration [J]. *Gerontology*, 1998, 44 (3): 149-152.
- [15] Zhao L, Li AQ, Zhou TF, et al. Exendin-4 alleviates angiotensin II-induced senescence in vascular smooth muscle cells by inhibiting Rac1 activation via a cAMP/PKA-dependent pathway [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 307 (12): C1130-C1141. DOI: 10.1152/ajpcell.00151.2014.
- [16] Zhou T, Zhang M, Zhao L, et al. Activation of Nrf2 contributes to the protective effect of Exendin-4 against angiotensin II-induced-vascular smooth muscle cell senescence [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 311 (4): C572-C582. DOI: 10.1152/ajpcell.00093.2016.
- [17] Bakowski D, Nelson C, Parekh AB. Endoplasmic reticulum-mitochondria coupling: local Ca^{2+} signalling with functional consequences [J]. *Pflugers Arch*, 2012, 464 (1): 27-32. DOI: 10.1007/s00424-012-1095-x.
- [18] Wang PT, Garcin PO, Fu M, et al. Distinct mechanisms controlling rough and smooth endoplasmic reticulum contacts with mitochondria [J]. *J Cell Sci*, 2015, 128 (15): 2759-2765. DOI: 10.1242/jcs.171132.
- [19] Lim JH, Lee HJ, Ho Jung M, et al. Coupling mitochondrial dysfunction to endoplasmic reticulum stress response: a molecular mechanism leading to hepatic insulin resistance [J]. *Cell Signal*, 2009, 21 (1): 169-177. DOI:10.1016/j.cellsig.2008.10.004.
- [20] Ahn SY, Choi YS, Koo HJ, et al. Mitochondrial dysfunction enhances the migration of vascular smooth muscles cells via suppression of Akt phosphorylation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1800 (3): 275-281. DOI:10.1016/j.bbagen.2009.09.005.
- [21] Morales PE, Torres G, Sotomayor-Flores C, et al. GLP-1 promotes mitochondrial metabolism in vascular smooth muscle cells by enhancing endoplasmic reticulum-mitochondria coupling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 446 (1): 410-416. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.03.004.
- [22] Wang L, Yu T, Lee H, et al. Decreasing mitochondrial fission diminishes vascular smooth muscle cell migration and ameliorates intimal hyperplasia [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 106 (2): 272-283. DOI:10.1093/cvr/cvv005.
- [23] Torres G, Morales PE, García-Miguel M, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits vascular smooth muscle cell dedifferentiation through mitochondrial dynamics regulation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 104: 52-61. DOI:10.1016/j.bcp.2016.01.013.

(收稿日期:2017-03-29)