

· 实验技术及其应用 ·

嗜黏蛋白阿克曼菌分离株预防急性结肠炎小鼠试验研究

咎昊成¹, 令狐晨曦², 卢雯静¹, 邓越¹, 张翔凌¹, 王国庆¹

1. 四川大学华西公共卫生学院 / 华西第四医院, 四川 成都 610041; 2. 什邡市市场监督管理局

摘要:目的 探究嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*, AKK)分离株干预小鼠对葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导急性结肠炎的预防作用与可能机制。方法 将 40 只 6~8 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠随机分为空白对照组、模型组、HX003 组和 HX004 组, 预防干预 4 周后, 采用 DSS 诱导产生急性结肠炎。观察各组小鼠结肠组织、脾脏组织的病理情况, 测定血清脂多糖水平, 检测小鼠结肠组织中炎症因子 IL-6、IL-10、IL-1 β 、IFN- γ 的 mRNA 转录水平和蛋白表达水平。收集小鼠结肠内容物, 采用 16S rRNA 测序分析肠道菌群结构及丰度变化。结果 AKK 分离株预防干预能在一定程度上减轻小鼠的结肠炎症, 小鼠血清中脂多糖水平有降低趋势(HX003 $P=0.228$), 结肠组织中 IL-6 的转录与表达均有降低趋势, 炎症因子 IL-1 β 的转录水平降低(HX003 $P<0.05$), 表达有降低趋势, 抑炎因子 IL-10 的转录水平升高(HX003 $P<0.001$), 表达有升高趋势; 与模型组相比, 各干预组肠道菌群多样性有升高趋势, 厚壁菌门 / 拟杆菌门比值有降低趋势。结论 AKK 分离株在一定程度上减轻急性结肠炎小鼠的结肠炎症, 改善了其肠道菌群多样性和结构。

关键词:急性结肠炎; 嗜黏蛋白阿克曼菌; 肠道菌群

中图分类号: R574.62 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2026)13-2457-09

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202601389

Experimental study on *Akkermansia muciniphila* isolates in preventing acute colitis in mice

ZAN Hao-cheng*, LINGHU Chen-xi, LU Wen-jing, DENG Yue, ZHANG Xiang-ling, WANG Guo-qing

*West China School of Public Health, Sichuan University/West China Fourth Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: **Objective** To investigate the preventive effect and potential mechanism of intervention with *Akkermansia muciniphila* (AKK) isolates on dextran sulfate sodium (DSS)-induced acute colitis in mice. **Methods** Forty 6-8-week-old male C57BL/6J mice were randomly divided into a blank control group, a model group, an HX003 group, and an HX004 group. After 4 weeks of prophylactic intervention, acute colitis was induced by dextran sulfate sodium (DSS). The pathological changes of colon and spleen tissues in each group were observed, the serum LPS level was determined, and the mRNA transcription levels and protein expression levels of inflammatory factors IL-6, IL-10, IL-1 β , and IFN- γ in mouse colon tissues were detected. The colonic contents of mice were collected, and 16S rRNA sequencing was used to analyze the structure and abundance changes of the intestinal flora. **Results** Prophylactic intervention with AKK isolates alleviated colonic inflammation in mice to a certain extent. Serum lipopolysaccharide (LPS) levels in mice exhibited a decreasing trend (HX003, $P=0.228$). Both transcription and expression of IL-6 in colonic tissue showed downward trends. The transcription level of the pro-inflammatory cytokine IL-1 β was significantly decreased (HX003, $P<0.05$), accompanied by a downward trend in its protein expression. In contrast, the transcription level of the anti-inflammatory cytokine IL-10 was markedly upregulated (HX003, $P<0.001$), with an increasing trend observed in its expression. Compared with the model group, the intervention groups displayed an upward trend in gut microbial diversity and a downward trend in the Firmicutes/Bacteroidetes ratio. **Conclusion** AKK isolates alleviate colonic inflammation in mice with acute colitis to a certain extent and improve the diversity and structure of their intestinal flora.

Keywords: Acute colitis; *Akkermansia muciniphila*; Intestinal flora

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性肠道免疫性疾病, 主要有克罗恩病(Crohn

disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)两种主要类型^[1-2], 已成为严重影响患者生活质量的全局健康问题^[3-4]。IBD 的具体发病机制仍不明确, 可能受环境因素、遗传因素、肠道屏障和免疫应答因素的相互作用。目前 IBD 难以治愈, 主要治疗方向侧重于

作者简介: 咎昊成(2002—), 男, 硕士在读, 研究方向: 卫生检验与检疫(微生物)

通信作者: 王国庆, E-mail: huaxiwwq@163.com

1.3.3 小鼠结肠变化及疾病活动指数评分 在实验结束的第 1 d 采用颈椎脱臼处死小鼠并解剖,取小鼠结肠组织,记录并观察比较各组小鼠的结肠长度。在模型建立期间,对造模小鼠的活动情况、粪便形态和肛门出血情况进行每日观察,通过疾病活动指数(disease activity index,DAI)来评估各组小鼠的结肠炎症情况,具体计算参数见表 1。

1.3.4 小鼠结肠病理组织观察和脾脏脏器系数测定 解剖取小鼠脾脏称重,脾脏脏器系数 = 脾脏重量 / 小鼠体重 × 100%。每组随机选取 7 只小鼠的结肠组织,在盲肠末端下方 1~2 cm 处截取结肠组织样本,采用苏木精-伊红(hematoxylin-eosin,HE)染色,于

显微镜下观察小鼠结肠组织的病理情况并进行病理组织学评分,评分标准为炎细胞浸润、隐窝损伤、杯状细胞减少和上皮与固有层分离情况的综合性评分。见表 2。

表 1 DAI 评分表

Table 1 Disease activity index scoring table			
分数	体重减轻(%)	粪便稠度/腹泻	便血
0	<1	正常	无出血
1	<5	—	—
2	<10	稀便	轻微出血
3	<15	—	—
4	≥15	水样腹泻	严重出血

注:—表示此分数没有相应的观察情况。

表 2 结肠炎组织学评分

Table 2 Histological scores of colitis

分数	炎细胞浸润	隐窝损伤	杯状细胞减少	上皮与固有层分离
0	无	无	无	无
1	轻度	基底 1/3	轻度	少数
2	中度	基底 2/3	局灶性	局灶性
3	重度	基底全部损伤	大量散在	许多且弥散
4	—	全部隐窝和上皮被破坏	—	—

注:—表示此分数没有相应的观察情况。

1.3.5 血清脂多糖检测 小鼠经眼内眦静脉采血后,收集血清在 -20℃下保存备用。用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)法检测各组小鼠血清脂多糖水平。

1.3.6 小鼠结肠组织炎症因子 mRNA 表达水平检测 取小鼠结肠组织提取 RNA,采用逆转录-荧光定量 PCR 法(quantitative reverse transcription PCR,RT-qPCR)测定 IL-6、IL-10、IL-1β、IFN-γ 的 mRNA 表达水平,目的基因与引物序列见表 3。所有操作均按试剂盒说明书进行。以 β-actin 为内参基因校正目的基因的表达式,按照 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 的方法换算各个基因 mRNA 的转录水平。

表 3 目的基因及引物序列

Table 3 Target genes and primer sequences

基因名称	引物方向	引物序列
IFN-γ	F	ATGAACGCTACACACTGCATC
	R	CCATCCTTTTGCCAGTTCCCTC
IL-1β	F	GAAATGCCACCTTTTGACAGTG
	R	TGGATGCTCTCATCAGGACAG
IL-6	F	TAGTCCTTCCTACCCCAATTTC
	R	TTGGTCCTTAGCCACTCCTTC
IL-10	F	AGCCTTATCGGAAATGATCCAGT
	R	GGCCTTGTAACACACCTTGGT
β-actin	F	GTGACGTTGACATCCGTAAAGA
	R	GCCGGACTCATCGTACTCC

1.3.7 结肠组织炎症因子蛋白水平检测 取各组小鼠的结肠组织,加入含 1 × PMSF 蛋白酶抑制剂的 PBS 缓冲液,冰浴条件下匀浆处理至组织完全破碎,取上清液保存。采用以 ELISA 双抗体夹心法检测结肠组织中 IL-6、IL-10、IL-1β、IFN-γ 的蛋白水平,具体实验步骤严格按照说明书进行操作。

1.4 肠道菌群多样性测序分析 收集小鼠的结肠内容物于 1.5 ml EP 管中, -80℃保存。每组随机选收集 7 份样本,委托上海派森诺生物科技股份有限公司进行 16S rRNA 测序分析。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计软件分析实验数据,计量资料以(均数 ± 标准差)表示,符合正态且方差齐的资料采用单因素方差(one-way ANOVA)分析,其余数据则使用 Kruskal-Wallis H 检验分析,检验水准 α=0.05。使用软件 Origin Pro 9.1 绘制 ELISA 结果的标准曲线,软件 Graph Pad Prism10.0 对其他数据进行可视化处理。

2 结 果

2.1 小鼠结肠变化及 DAI 评分结果 在造模期,各组小鼠经 DSS 诱导后,逐渐出现体重减轻、进食减少、慵懒、便血和腹泻的现象,随着造模时间的延长,上述症状加剧。

由图 2 A、B 可知,小鼠经 DSS 诱导后,结肠内容物颜色变深且不成颗粒状,结肠长度短于 NC 组($P<$

0.01), 其中 DSS 组小鼠结肠内容物颜色最深、长度最短, 而两菌株干预组小鼠的结肠长度均长于 DSS 组, 其中 HX003 组小鼠的结肠长度具有统计学意义 ($P < 0.05$), HX003 组和 HX004 组之间并无明显差异。

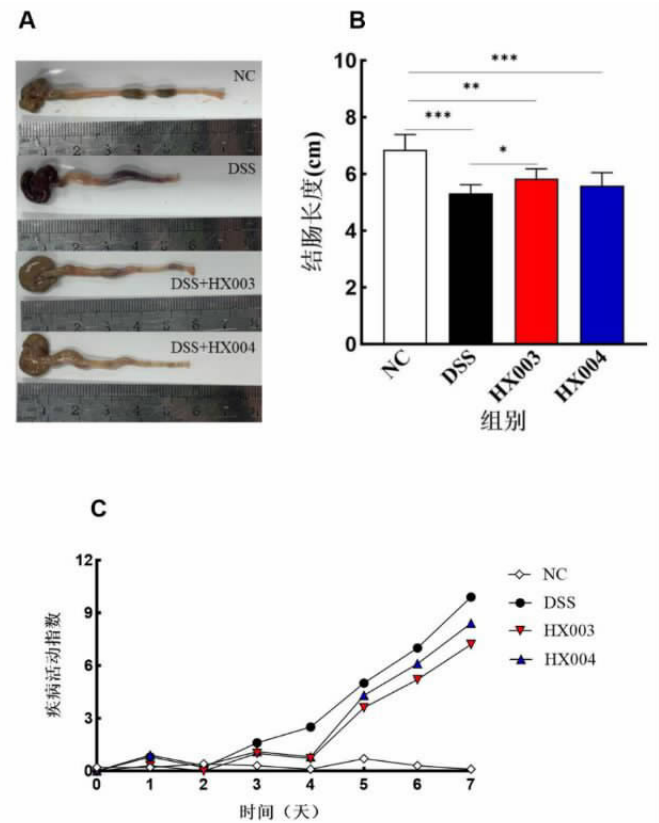
DAI 评分结果显示, 与 NC 组比较, DSS 诱导后各组 DAI 评分从第 3 天升高 ($P < 0.05$), 但两菌株干预组的 DAI 评分在第 4 天均出现了降低的现象; 与 DSS 组相比, 两菌株干预组的 DAI 评分均有降低趋势, 其中 HX003 组的 DAI 评分更低, 在造模期中的 3 天具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 2 C。

2.2 小鼠结肠组织 HE 染色及组织学评分结果 如图 3 A, NC 组结肠上皮结构完整, 无炎细胞浸润, 隐窝结构及杯状细胞基本完整; DSS 组小鼠的结肠上皮结构被严重破坏, 较多炎细胞浸润, 隐窝严重损伤, 杯状细胞减少; 而两菌株干预组的上皮结构也被破坏, 但与 DSS 组比较, 炎细胞浸润程度更轻, 隐窝损伤更少。

如图 3 B, 与 NC 组比较, 经过 DSS 诱导后的小鼠结肠组织学评分均有升高趋势, 除 HX004 组外, 其余各组间的差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$); 与 DSS 组比较, 两菌株干预组的小鼠结肠组织学评分均有降低趋势, 其中 HX004 组的降低幅度更具有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.3 脾脏脏器系数结果 如图 4 所示, 与 NC 组比较, 经 DSS 诱导的小鼠脾脏略大, 且部分脾脏组织颜色变深, 脾脏脏器系数增加 ($P < 0.01$); 而与 DSS 组比较, 两菌株干预组的脾脏大小相似, 脾脏脏器系数均

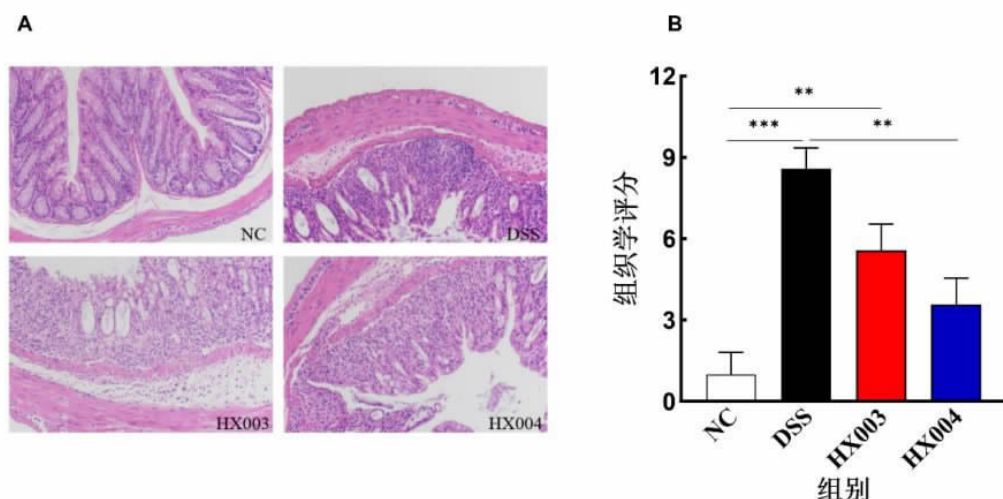
有降低趋势, 但差异并无统计学意义。



注: 图 A 为造模期各组小鼠结肠直观图; 图 B 为造模期各组小鼠结肠统计图; 图 C 为造模期各组小鼠疾病活动指数 (DAI) 评分; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

图 2 造模期小鼠结肠变化及疾病活动指数 (DAI) 评分

Figure 2 Colonic changes and disease activity index during the modeling period



注: 图 A 为造模期小鼠结肠组织 HE 染色分析图 ($\times 200$); 图 B 为造模期小鼠结肠组织学评分结果; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

图 3 造模期小鼠结肠组织 HE 染色分析图及结肠组织学评分

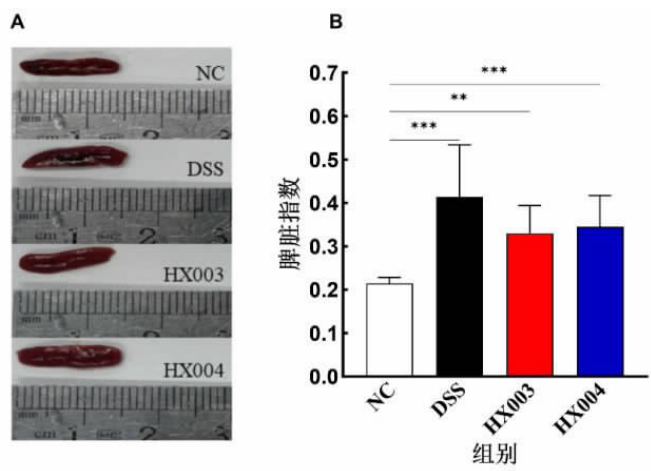
Figure 3 H&E staining images and histological scores of colonic tissue during the modeling period

2.4 血清脂多糖分析结果 各组小鼠血清脂多糖水平如图 5 所示, 与 NC 组比较, 经 DSS 诱导后的各组小鼠血清脂多糖水平平均升高 ($P < 0.05$), 与 DSS 组比较, HX003 组小鼠血清脂多糖水平有降低趋势, 但差异并无统计学意义。

2.5 小鼠结肠组织炎症因子 mRNA 转录水平 由图 6 A、B、D 所示, 与 NC 组相比, DSS 组 IL-6、IL-1 β 和 IFN- γ 转录水平均显著升高 ($P < 0.01$); 经 HX003 与 HX004 两菌株预防灌胃后, 与 DSS 组相比, IL-6、IL-1 β 和 IFN- γ 转录水平均有降低趋势, 其中

HX003 组降低趋势更明显。由图 6 C 所示,与 NC 组相比,DSS 组 IL-10 转录水平有降低趋势;经预防灌胃后,与 DSS 组相比,HX003 组 IL-10 转录水平显著

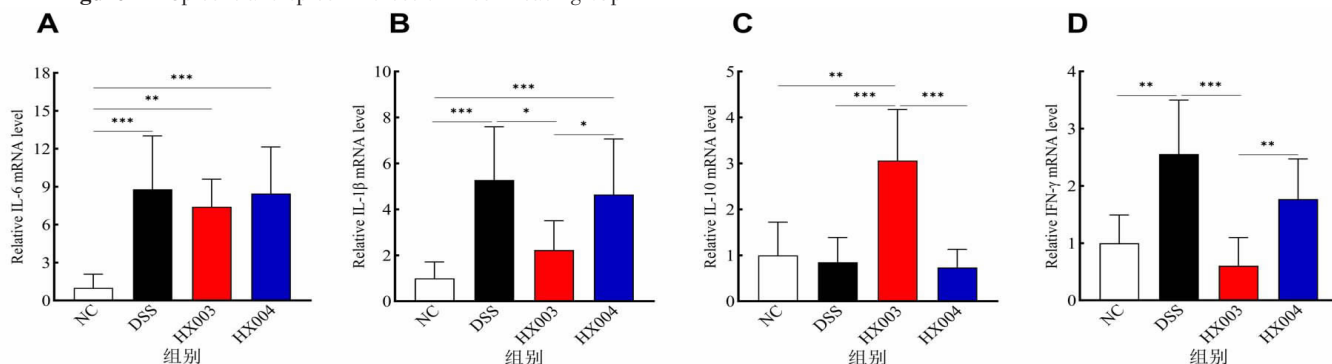
升高($P<0.001$),而 HX004 组 IL-10 转录水平变化不明显。



注:图 A 为各组小鼠脾脏直观图;图 B 为各组小鼠脾脏脏器系数统计图; * $P<0.05$, ** $P<0.01$; *** $P<0.001$ 。

图 4 各组小鼠脾脏及脾脏脏器系数

Figure 4 Spleens and spleen indices of mice in each group



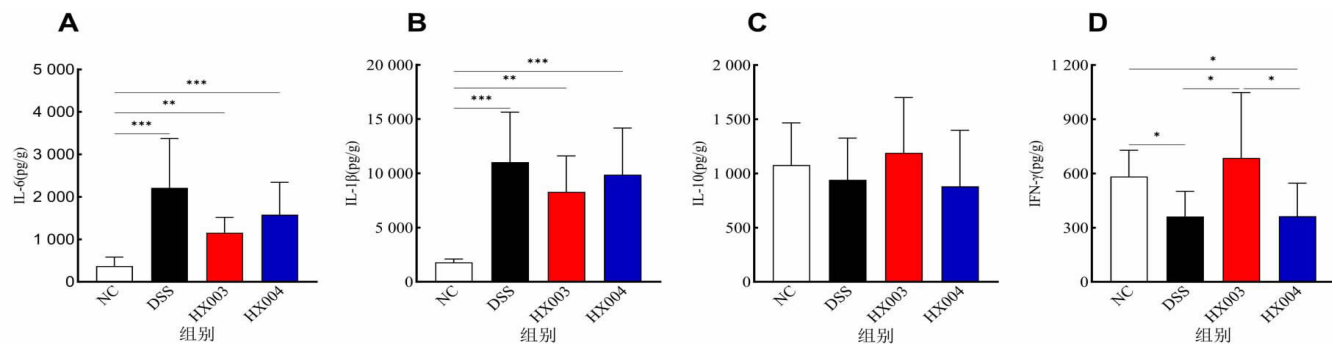
注:图 A 为各组小鼠结肠组织 IL-6 转录水平;图 B 为各组小鼠结肠组织 IL-1β 转录水平;图 C 为各组小鼠结肠组织 IL-10 转录水平;图 D 为各组小鼠结肠组织 IFN-γ 转录水平; * $P<0.05$, ** $P<0.01$; *** $P<0.001$ 。

图 6 各组小鼠结肠组织炎症因子 mRNA 转录水平

Figure 6 mRNA transcription levels of inflammatory cytokines in colonic tissues of mice in each group

2.6 小鼠结肠组织炎症因子蛋白水平 由图 7 所示,与 NC 组相比,DSS 组 IL-6 和 IL-1β 表达均显著升高 ($P<0.001$),IL-10 和 IFN-γ 表达均有降低趋势。经 HX003 与 HX004 两菌株预防灌胃后,与 DSS

组相比,IL-6 和 IL-1β 表达均有降低趋势,其中 HX003 组降低趋势更明显;HX003 组 IL-10 和 IFN-γ 表达均有升高趋势,HX004 组 IL-10 和 IFN-γ 表达变化不明显。



注:图 A 为各组小鼠结肠组织 IL-6 蛋白水平;图 B 为各组小鼠结肠组织 IL-1β 蛋白水平;图 C 为各组小鼠结肠组织 IL-10 蛋白水平;图 D 为各组小鼠结肠组织 IFN-γ 蛋白水平; * $P<0.05$, ** $P<0.01$; *** $P<0.001$ 。

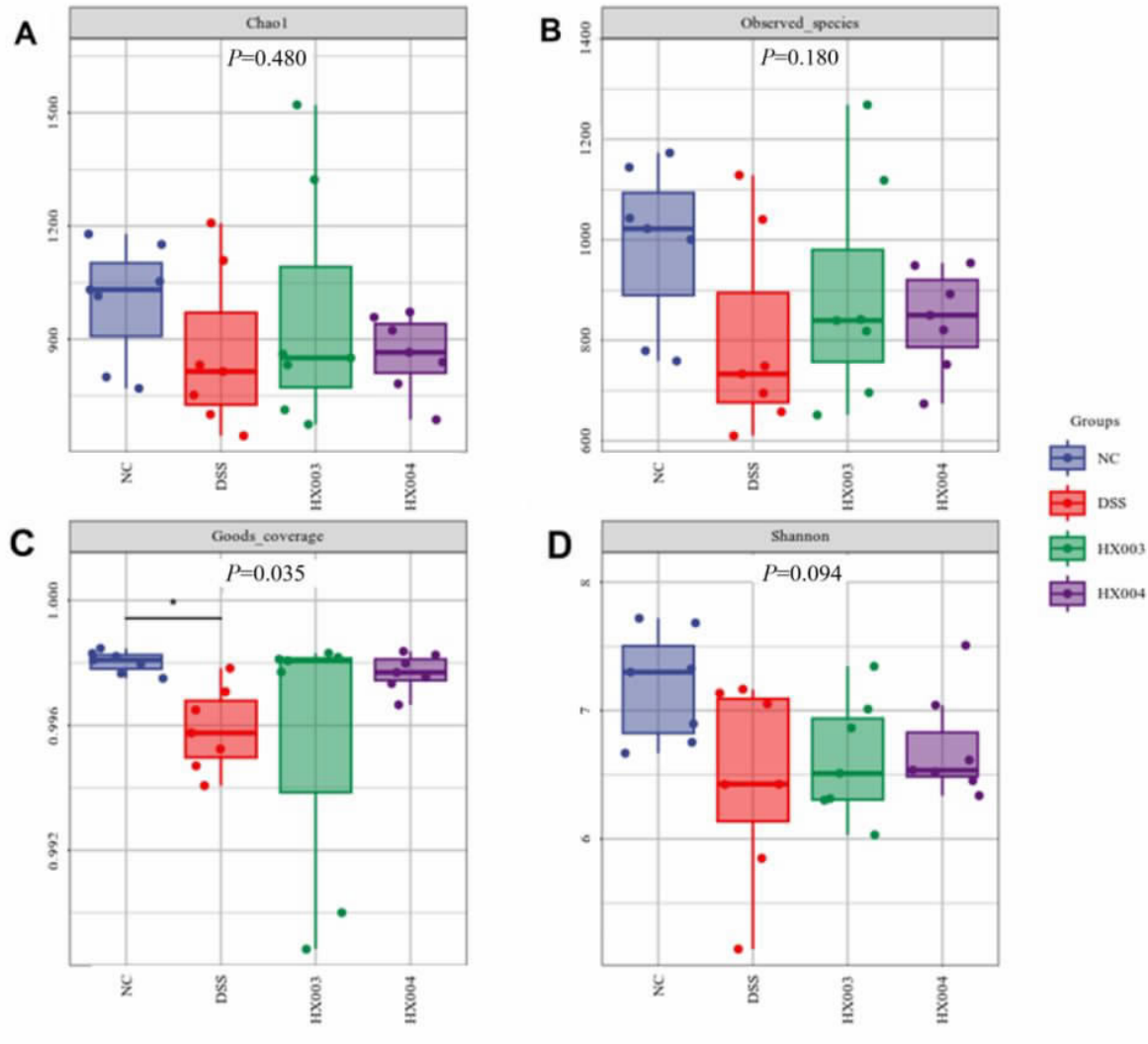
图 7 各组小鼠结肠组织炎症因子蛋白水平

Figure 7 Protein levels of inflammatory cytokines in colonic tissues of mice in each group

2.7 肠道菌群分析

2.7.1 α 多样性分析 选择 Chao1 指数和 Observed species 指数反映群落丰富度、Good coverage 指数评估群落覆盖度、Shannon 指数表征群落生物多样性水平。具体分析结果见图 8, 与 NC 组比较, 经 DSS 诱导

后各组小鼠的四种 α 多样性指数均有所降低, 其中仅有 DSS 组的 Good coverage 指数存在差异 ($P < 0.05$); 与 DSS 组比较, 两菌株干预组的四种 α 多样性指数均有所升高, 但差异并无统计学意义。



注: 图 A 为 Chao1 指数; 图 B 为 Observed species 指数; 图 C 为 Good coverage 指数; 图 D 为 Shannon 指数。

图 8 小鼠肠道菌群 α 多样性指数分析结果

Figure 8 Analysis results of α -diversity indices of intestinal flora in mice

2.7.2 β 多样性分析 PCoA 结果如图 9 所示, 横纵坐标 PCo1 和 PCo2 分别解释 38.2% 和 15% 的变异度, 各组内样本聚集程度高, 表明组间微生物组成相似; NC 组与另外三组 DSS 诱导组之间在 PCo1 上存在明显差异, 而与 DSS 组比较, 两菌株干预组分布更为聚集, 在 PCo2 上与其存在一定的差异。

2.7.3 小鼠肠道菌群门水平分析 在门水平上, 各组小鼠肠道菌群组成如图 10 所示, 优势菌门主要包括厚壁菌门 (*Firmicutes*)、拟杆菌门 (*Bacteroidota*)、脱硫杆菌门 (*Desulfobacterota*)、变形菌门 (*Proteobacteria*)、弯曲菌门 (*Campylobacterota*)、放线菌门 (*Actinobacteriota*)、蓝藻菌门 (*Cyanobacteria*)、

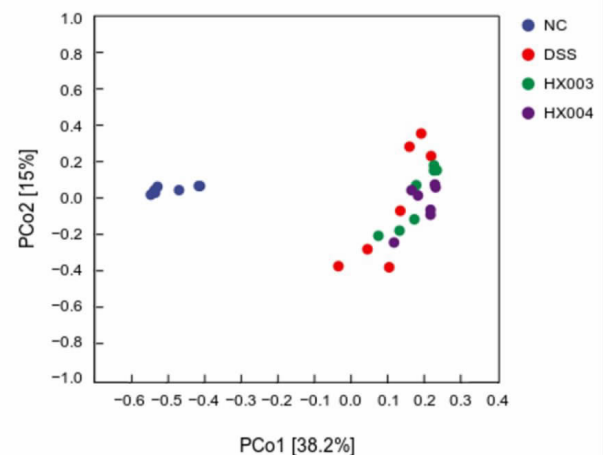


图 9 PCoA 模型得分图

Figure 9 PCoA score plot

脱铁杆菌门(*Deferribacterota*)等。与 NC 组相比,各 DSS 诱导组拟杆菌门、放线菌门相对丰度有降低趋势,厚壁菌门、脱硫杆菌门、变形菌门、弯曲菌门、蓝藻菌门相对丰度有升高趋势,其中拟杆菌门、脱硫杆菌

门、蓝藻菌门的差异均具有统计学意义($P<0.05$)。与 DSS 诱导组相比,两菌株干预组厚壁菌门相对丰度有降低趋势;拟杆菌门 HX003 组相对丰度有升高趋势,而 HX004 组相对丰度有降低趋势。

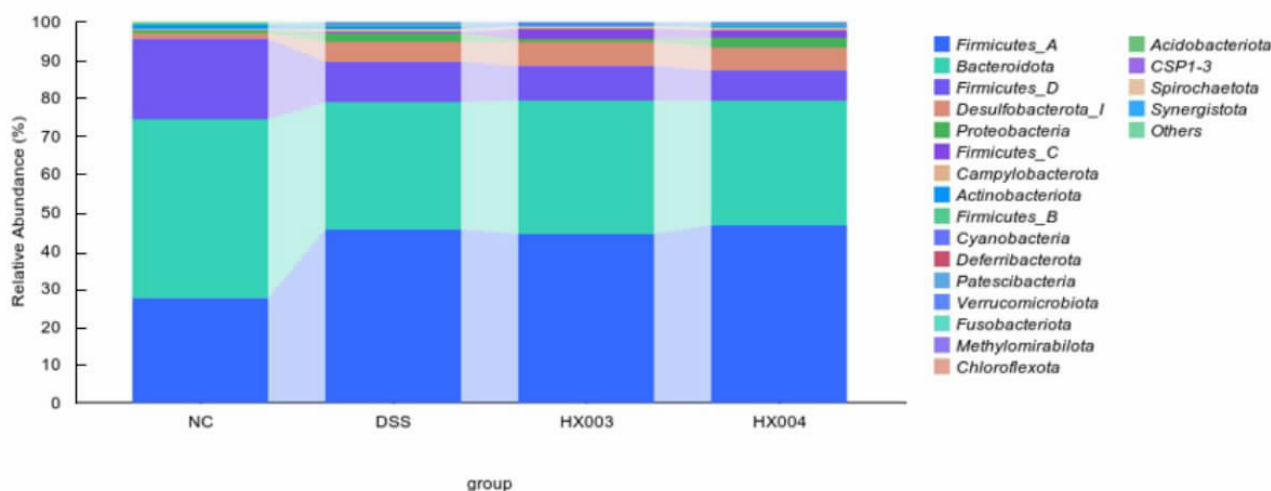


图 10 菌群结构门水平分析结果

Figure 10 Analysis results of flora structure at the phylum level

如图 11 所示,与 NC 组比较,经 DSS 诱导后的各组小鼠厚壁菌门与拟杆菌门比值 F/B 值均升高,其中 DSS 组具有统计学意义($P<0.05$);与 DSS 组比较,两菌株干预组 F/B 值有降低趋势,但差异并无统计学意义。

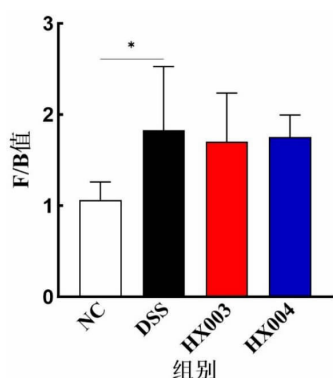


图 11 厚壁菌门与拟杆菌门的比值

Figure 11 Ratio of firmicutes to bacteroidetes

3 讨论

DSS 诱导的小鼠结肠炎模型是目前应用最广泛的化学诱导肠道炎症模型,且与人类 UC 的病理特征最为相似,其可作为探究 IBD 治疗策略的动物模型^[20]。本研究发现,分离株 HX003 和 HX004 灌胃干预后,都能够一定程度上缓解结肠长度缩短、降低 DAI 评分、缓解炎细胞浸润程度和隐窝损伤、降低组织学评分,提示两株 AKK 对 DSS 诱导结肠炎具有预防作用。

肠道菌群的物种组成和代谢状态失衡会导致病

原菌丰度增加^[21],进而导致脂多糖增加。肠道脂多糖进入体循环中并刺激 TLR4/NF- κ B 信号通路^[22],进而诱导 IL-1 β 、IL-6 等促炎细胞因子的产生^[23],导致肠道炎症加重。IL-10 被认为可能在治疗 IBD 方面具有价值^[24]。本文结果显示,经 DSS 刺激后的各组小鼠血清脂多糖水平、结肠组织 IL-6 和 IL-1 β 的 mRNA 和蛋白水平、IFN- γ 的 mRNA 水平均有升高趋势,IL-10 的 mRNA 和蛋白水平有降低趋势。两株 AKK 预防干预显示,分离株 HX003 干预后的小鼠血清脂多糖水平有降低趋势,结肠组织的促炎因子 IL-6 和 IL-1 β 的 mRNA 和蛋白水平、IFN- γ 的 mRNA 水平均低于 DSS 组,抑炎因子 IL-10 的 mRNA 和蛋白水平高于 DSS 组,部分差异具有统计学意义,说明 HX003 具有调节免疫因子的能力。HX003 与 HX004 在部分指标上表现不同,这可能与其代谢特性、表面蛋白或胞外囊泡组成差异有关,可能是 AKK 菌株特异性导致两株分离株在部分指标上表现不同。

AKK 定植于肠道黏液层,通过代谢黏蛋白为能量来源,同时刺激宿主杯状细胞分泌黏蛋白,加厚黏液层并修复物理屏障^[25]。研究显示,AKK 及其外膜蛋白 Amuc_1100 可上调紧密连接蛋白(ZO-1、Occludin)的表达,减少肠道通透性,从而抑制脂多糖从肠腔向循环系统的易位^[26]。因此,血清脂多糖的下降可能并非 AKK 直接降解脂多糖,而是屏障功能增强脂多糖易位减少的间接结果。此外,AKK 本身为革兰阴性菌,其细胞壁含有脂多糖。传统观念认为脂多糖具有促炎活性,但研究发现 AKK 来源的脂多糖为低酰化、粗糙型脂多糖,是 TLR4 的弱激动剂,不会过

度激活炎症反应。相反,它可通过 TLR4-IL-23-IL-22 轴发挥免疫调节作用,改善肠道稳态^[27]。

本研究中,AKK 干预下调了促炎因子 IL-6、IL-1 β ,上调了抑炎因子 IL-10。研究证明,AKK 可以抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,阻断 TLR4 下游 NF- κ B 的活化,减少 IL-6、IL-1 β 等促炎因子的转录^[28]。并且,AKK 还可以促进巨噬细胞从促炎 M1 表型向抗炎 M2 表型转换,从而上调 IL-10^[29]。此外,AKK 来源的鸟氨酸脂质(ornithine lipids)可被巨噬细胞内化,在脂多糖刺激的巨噬细胞中显著抑制 IL-6 和 IL-1 β 的基因表达^[29]。肠道菌群失调与多种肠道病理和肠道炎症相关^[30-31]。IBD 的发病与肠道菌群多样化与组成变化是紧密相关的,有研究显示 IBD 患者的肠道菌群多样性相比正常人更低^[32]。本研究中,经 DSS 诱导的小鼠肠道菌群多样性降低,两菌株预防干预能够在一定程度上增加结肠炎小鼠的肠道菌群多样性,并通过调节小鼠肠道菌群中物种组成改善小鼠的肠道菌群的结构。有研究显示,IBD 患者最相关的菌群失调模式是共生菌多样性减少,主要是厚壁菌门和拟杆菌门,而放线菌门和变形菌门增多^[33]。而 Hua 等人^[18]在 DSS 诱导的 IBD 小鼠模型中发现,厚壁菌门的丰度升高,拟杆菌门和放线菌门的丰度则降低。人类 IBD 患者与动物结肠炎模型之间的不同可能由于物种和肠道菌群结构差异所导致的。本研究结果也显示,经 DSS 诱导处理后的各组小鼠拟杆菌门的相对丰度呈现出的下降趋势,而厚壁菌门的相对丰度则有所增加,各组小鼠 F/B 比值均升高。两菌株能够在一定程度上增加结肠炎小鼠的肠道菌群多样性,并通过调节小鼠肠道菌群中物种组成改善小鼠的肠道菌群的结构。其中两分离菌株对小鼠肠道菌群的调节能力并不完全一致,分离株 HX003 促进了更多肠道微生物的恢复。

AKK 可通过刺激黏蛋白分泌、降低肠道通透性,通过 TLR4-IL-23-IL-22 轴、TLR4/NF- κ B 信号通路调控免疫因子以及刺激巨噬细胞等途径来缓解肠道损伤。

综上,两分离株通过预防作用在一定程度上缓解了急性结肠炎小鼠的结肠炎症,改善了其肠道菌群多样性和结构,促进了肠道微生物的恢复。两分离株的预防效果之间存在差异,但未从菌株本身生物学特性方面研究造成上述结果的物质差异,需要更多的研究进一步证明 AKK 对于急性结肠炎的作用,为 IBD 的预防、治疗和机制探索以及 AKK 作为益生菌的开发提供新的思路。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Bueno LR, Da SSB, Abboud KY, et al. Protective effect of dietary polysaccharides from yellow Passion fruit peel on DSS-Induced colitis in mice [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022,

22: 6298662.

- [2] 张诺,张敏,宋雪,等. α -香附酮通过调控 TLR4/NF- κ B 信号通路拮抗肠黏膜炎症反应缓解小鼠克罗恩病样结肠炎[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2024, 55(5): 1166-1174.
- Zhang N, Zhang M, Song X, et al. α -Cyperone alleviates Crohn's disease-like colitis in mice by antagonizing intestinal mucosal inflammatory response through regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Journal of Sichuan University (Medical Edition)*, 2024, 55(5): 1166-1174. (In Chinese)
- [3] Gao C, Liu L, Zhou Y, et al. Novel drug delivery systems of Chinese medicine for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Chin Med*, 2019, 14: 23.
- [4] Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases [J]. *Mayo Clinic Proceedings*. Mayo Clinic, 2019, 94(1): 155-165.
- [5] Jeong DY, Kim S, Son MJ, et al. Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: A comprehensive review [J]. *Autoimmunity Reviews*, 2019, 18(5): 439-454.
- [6] Sales-Campos H, Basso PJ, Alves VB, et al. Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases [J]. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2015, 48(2): 96-107.
- [7] Oka A, Sartor RB. Microbial-Based and Microbial-Targeted therapies for inflammatory bowel diseases [J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2020, 65(3): 757-788.
- [8] Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2016, 16(6): 341-352.
- [9] 舒妍妍, 林旭红. 肠道微生物在心血管疾病中的作用及机制 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2024, 45(6): 994-1005.
- Shu YY, Lin XH. The role and mechanism of gut microbiota in cardiovascular diseases [J]. *Journal of Sun Yat-sen University (Medical Sciences)*, 2024, 45(06): 994-1005. (In Chinese)
- [10] Amoroso C, Perillo F, Strati F, et al. The role of gut microbiota biomodulators on mucosal immunity and intestinal inflammation [J]. *Cells (Basel, Switzerland)*, 2020, 9(5): 1234.
- [11] Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(6): 1489-1499.
- [12] Srutkova D, Schwarzer M, Hudcovic T, et al. Bifidobacterium longum CCM 7952 Promotes Epithelial Barrier Function and Prevents Acute DSS-Induced Colitis in Strictly Strain-Specific Manner [J]. *PLOS One*, 2015, 10(7): e0134050.
- [13] Ahl D, Liu H, Schreiber O, et al. Lactobacillus reuteri increases mucus thickness and ameliorates dextran sulphate sodium-induced colitis in mice [J]. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, 2016, 217(4): 300-310.
- [14] Hayashi A, Sato T, Kamada N, et al. A single strain of Clostridium butyricum induces intestinal IL-10-producing macrophages to suppress acute experimental colitis in mice [J]. *Cell Host & Microbe*, 2013, 13(6): 711-722.
- [15] Zhai QX, Feng SS, Arjan N, et al. A next Generation probiotic, Akkermansia muciniphila [J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2019, 59(19): 3227-3236.
- [16] Xu W, Li A, Jing H, et al. The role of Akkermansia muciniphila in the regulation of inflammatory bowel disease: intestinal immunity and

- metabolism[J]. *Frontiers in Immunology*, 2025, 16: 1653472.
- [17] Zheng T, Hao HN, Liu QQ, et al. Effect of extracellular vesicles derived from *akkermansia muciniphila* on intestinal barrier in colitis mice[J]. *Nutrients*, 2023, 15(22): 4722.
- [18] Hua DX, Yang Q, Li XW, et al. The combination of *Clostridium butyricum* and *Akkermansia muciniphila* mitigates DSS-induced colitis and attenuates colitis-associated tumorigenesis by modulating gut microbiota and reducing CD8+ T cells in mice [J]. *mSystems*, 2025, 10(2): e0156724.
- [19] Su Z, Li W, Li S, et al. Harnessing *akkermansia muciniphila* membrane coating for probiotic therapy in inflammatory bowel disease[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2025, 17(8): 11653–11666.
- [20] Wade H, Pan KC, Duan QH, et al. *Akkermansia muciniphila* and its membrane protein ameliorates intestinal inflammatory stress and promotes epithelial wound healing via CREBH and miR-143/145[J]. *Journal of Biomedical Science*, 2023, 30(1): 38.
- [21] Martini E, Krug SM, Siegmund B, et al. Mend Your fences: the epithelial barrier and its relationship with mucosal immunity in inflammatory bowel disease[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2017, 4(1): 33–46.
- [22] Zhang Z, Li S, Cao H, et al. The protective role of phloretin against dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice[J]. *Food & Function*, 2019, 10(1): 422–431.
- [23] Kumar P, Schroder EA, Rajaram MVS, et al. The battle of LPS clearance in host defense vs. inflammatory signaling [J]. *Cells (Basel, Switzerland)*, 2024, 13(18): 1590.
- [24] Li MC, He SH. IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2004, 10(5): 620.
- [25] Xu N, Xiao XP, Ma Y, et al. Advancements in understanding the relationship between *Akkermansia muciniphila* and the development of ulcerative colitis[J]. *Front Pediatr*, 2025, 13: 1673156.
- [26] Shaheen ND, Khursheed W, Gurung B, et al. *Akkermansia muciniphila*: A key player in gut microbiota-based disease modulation[J]. *Microbiological Research*, 2025, 301: 128317.
- [27] Sun L, Zhang Y, Dong W, et al. *Akkermansia muciniphila*-derived hypoacylated rough-type lipopolysaccharides alleviate diet-induced obesity via activation of TLR4—IL-23—IL-22 immune axis [J]. *Imeta*, 2025, 4(5): e70066.
- [28] Zhang B, Wang N, He G, et al. *Akkermansia muciniphila*-Derived Outer Membrane Vesicles as a Novel Therapeutic Approach for Mastitis: Insights From In Vitro and Vivo Studies [J]. *The FASEB Journal*, 2025, 39(13): e70770.
- [29] Selmi H, Walker A, Balas L, et al. Ornithine lipids from *Akkermansia muciniphila* are dynamically modulated in colitis and shape macrophage inflammatory responses [J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1): Article: 2601376.
- [30] Buttó LF, Haller D. Dysbiosis in intestinal inflammation: Cause or consequence[J]. *International Journal of Medical Microbiology*, 2016, 306(5): 302–309.
- [31] Buttó LF, Schaubeck M, Haller D. Mechanisms of Microbe–Host interaction in crohn's disease: dysbiosis vs. pathobiont selection[J]. *Frontiers in Immunology*, 2015, 6: 555.
- [32] Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach[J]. *Gut*, 2006, 55(2): 205–211.
- [33] Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104 (34): 13780–13785.

收稿日期: 2026-01-23

(上接第 2370 页)

- 北京: 中国标准出版社, 2022.
- National Health Commission of the People's Republic of China, State Administration for Market Supervision and Regulation. GB 2762–2022 National standard for food safety limits of contaminants in food[S]. Beijing: Standards Press of China, 2022.(In Chinese)
- [13] Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain food additives and contaminants [R]. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [14] European Food Safety Authority. Scientific opinion on Lead in food[J]. *EFSA Journal*, 2010, 8(4): 1570.
- [15] 李文廷, 尚城, 李洁, 等. 昆明市售坚果中 5 种有害元素的监测 [J]. *食品安全质量检测学报*, 2020, 11(15): 5190–5194.
- Li WT, Shang C, Li J, et al. Monitoring of five kinds of harmful elements in nuts sold in Kunming [J]. *Journal of Food Safety & Quality*, 2020, 11(15): 5190–5194.(In Chinese)
- [16] 刘单单, 曾晓琮, 周露. 2018 年广东省炒货食品及坚果制品安全状况结果分析[J]. *食品工业*, 2021, 42(5): 367–372.
- Liu DD, Zeng XC, Zhou L. Analysis on the safety status of roasted seeds and nut products in Guangdong province in 2018[J]. *The Food Industry*, 2021, 42(5): 367–372.(In Chinese)
- [17] 周娜, 白艳艳, 陈丽惠, 等. 厦门市售坚果中重金属元素和黄曲霉毒素含量的测定及质量安全评价 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2014, 24(15): 2252–2254.
- Zhou N, Bai YY, Chen LH, et al. Quality safety assessment of roasted seeds and nuts in Xiamen [J]. *Chinese Journal of Health Laboratory Technology*, 2014, 24(15): 2252–2254.(In Chinese)
- [18] Komnitsas K, Zaharidi M, Xanthopoulou G. Assessment of pistachio shell biochar quality and its potential for adsorption of heavy metals [R]. Athens: National Technical University of Athens, 2014.
- [19] 吴运东, 郭旭丽, 李朋朋, 等. 向日葵对重金属复合污染土壤中 Cd、Zn、Pb、Cr 的吸收和转运特性研究[J]. *湖南农业科学*, 2020 (9): 47–51.
- Wu YD, Guo XL, Li PP, et al. Study on bioconcentration and translocation characteristics of Soil Cd, Zn, Pb and Cr in *helianthus annuus* L[J]. *Hunan Agricultural Sciences*, 2020(9): 47–51.(In Chinese)
- [20] World Health Organization. FAO/WHO expert committee on food additives (JECFA)/safety evaluation of certain food additives and contaminants: Lead[R]. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [21] 王超, 刘畅, 胡清, 等. 植物药重金属污染状况及全链条生产过程污染的溯源与管控 [J]. *环境工程学报*, 2021, 15(11): 3789–3800.
- Wang C, Liu C, Hu Q, et al. Pollution status of heavy metals in herbal medicine and their traceability & control in the whole chain production process [J]. *Chinese Journal of Environmental Engineering*, 2021, 15(11): 3789–3800.(In Chinese)

收稿日期: 2025-12-26