DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0674
文章编号 1671-8852(2025)07-0836-06

阿克曼嗜黏液菌外膜蛋白Amuc_1100调控STING信号通路减轻小鼠肠缺血再灌注损伤的机制

朴光宇 施 瑜 陈 榕 孟庆涛
武汉大学人民医院麻醉科 湖北 武汉 430060

摘要 目的：探讨阿克曼嗜黏液菌源性外膜蛋白Amuc_1100蛋白对小鼠肠缺血再灌注（IIR）损伤的影响。方法：将18只健康雄性成年C57BL/6J小鼠随机分成3组：对照组（S组，n=6）、肠缺血再灌注组（IIR组，n=6）、肠缺血再灌注+Amuc_1100预处理组（IIR+Amuc_1100组，n=6）。对IIR+Amuc_1100组使用Amuc_1100蛋白（3 μg•d^{-1}）预处理7 d，预处理完毕次日按分组制备小鼠肠缺血再灌注损伤模型，留取小肠组织。固定组织并按照标准HE染色程序染色，以观察组织改变，行Chiu′s病理学损伤评分；检测小鼠肠组织超氧化物歧化酶（SOD）、丙二醛（MDA）表达水平；Western Blot法检测小鼠肠紧密连接蛋白表达以及干扰素基因刺激因子（STING）信号通路激活情况；酶联免疫吸附法检测小鼠血清中肿瘤坏死因子（TNF）-α、白细胞介素（IL）-6水平。结果：与S组相比，IIR组Chiu′s病理学损伤评分显著增高，SOD活性降低、MDA生成增加，紧密连接蛋白表达水平降低，而Amuc_1100蛋白预处理可显著降低肠缺血再灌注损伤所致Chiu′s病理学损伤评分升高，增加SOD活性，并减少MDA生成，显著增加紧密连接蛋白表达水平。此外，与IIR组相比，Amuc_1100蛋白预处理显著降低IIR引起的p-STING、p-TBK1、p-NF-κB蛋白的过度表达，并显著降低IIR后的TNF-α、IL-6升高。结论：Amuc_1100蛋白预处理能够减轻肠道肠缺血再灌注损伤，其机制可能是通过抑制STING信号通路异常激活。

关键词 肠缺血再灌注损伤；肠道机械屏障；Amuc_1100蛋白；STING信号通路
中图分类号 R574
文献标识码 A
开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Mechanisms of outer membrane protein Amuc_1100 of *Akkermansia muciniphila* attenuating intestinal ischemia-reperfusion injury through STING signaling pathway in mice

PIAO Guangyu, SHI Yu, CHEN Rong, MENG Qingtao
Dept. of Anesthesiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the effects of Amuc_1100, an outer membrane protein derived from *Akkermansia muciniphila*, on intestinal ischemia-reperfusion (IIR) injury in mice. **Methods:** Eighteen healthy male adult C57BL/6J mice were randomly divided into three groups: Control (S group, n=6), IIR (IIR group, n=6), and IIR+Amuc_1100 pretreatment (IIR+Amuc_1100 group, n=6). Mice in the IIR+Amuc_1100 group were pretreated with Amuc_1100 protein (3 μg•d^{-1}) for 7 days. On the following day, IIR injury models were established by occlusion of the superior mesenteric ar-

课题来源：国家自然科学基金资助项目（编号：82172155；82202410）
作者简介：朴光宇，男，1999—，医学硕士生，主要从事肠缺血再灌注损伤与肠道菌群相互作用机制研究，E-mail：guangyupiao@163.com
通信作者：孟庆涛，男，1976—，医学博士，教授，主要从事围术期脏器功能保护相关机制研究，E-mail：mengqingtao2018@126.com

tery for 45 min followed by 2 h reperfusion, and small intestine tissues were collected. Tissues were fixed and stained using standard HE staining procedures to observe tissue changes and perform Chiu′s pathological damage score. Superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) levels in the intestinal tissues were measured. Western Blot was used to detect tight junction proteins expression and stimulator of interferons genes (STING) signaling pathway activation. ELISA was used to measure serum tumor necrosis factor (TNF)-α and interleukin (IL)-6 levels. **Results:** Compared with the S group, the IIR group showed a significant increase in Chiu′s score, decreased SOD activity, increased MDA production, and reduced tight junction protein expression. Amuc_1100 protein pretreatment significantly reduced the increase in Chiu′s pathological damage score caused by IIR, increased SOD activity, decreased MDA production, and significantly increased tight junction protein expression. Additionally, Amuc_1100 pretreatment significantly reduced the IIR-induced overexpression of p-STING, p-TBK1, and p-NF-κB and decreased the elevated levels of TNF-α and IL-6 induced by IIR. **Conclusion:** Amuc_1100 protein pretreatment alleviates intestinal ischemia-reperfusion injury, possibly through the inhibition of STING signaling pathway.

Key Words　Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury; Intestinal Mechanical Barrier; Amuc_1100 Protein; STING Signaling Pathway

肠缺血再灌注(intestinal ischemia reperfusion, IIR)损伤是肠道血供受外伤、外科手术、病理生理改变等多种因素的影响而导致肠道血流供应急剧减少或完全受阻的高发病率、高死亡率急症。缺血造成的局部肠组织损伤通过血流再灌注被放大，使这种急症的损伤不局限于肠道，还可引起全身炎症反应综合征、多器官功能障碍综合征[1-2]，甚至导致患者死亡[3]。肠缺血再灌注损伤的机制研究对围手术期肠道保护有重大意义。

肠道菌群的结构组成和代谢产物的改变影响患者疾病预后[4]。有研究[5-8]证实肠道菌群的稳态与肠道机械屏障密切相关，益生菌治疗可以在一定程度上改善甚至逆转这种情况的发生，通过人为补充特定益生菌或是益生菌发挥作用的关键代谢产物及相关蛋白可以有效减轻肠道机械屏障破坏水平。

肠菌稳态、肠道机械屏障破坏是干扰素基因刺激因子(stimulator of interferons genes, STING)信号通路异常激活的重要原因，而STING信号通路的异常激活往往导致炎症反应加重与细胞死亡加重肠道损伤[9-10]。且STING通路的激活导致的脂质过氧化与组织过氧化是促炎细胞因子释放的重要途径[11]。因此，调控STING信号通路对肠道炎症的治疗与肠道稳态的维持至关重要。

Amuc_1100蛋白是益生菌*Akkermansia muciniphila*(*A. muciniphila*)的特异性外膜蛋白，受Ⅳ型菌毛形成基因簇编码，是*A. muciniphila*外膜中最丰富的蛋白之一，具有与宿主肠上皮细胞相互作用并参与宿主免疫调控的潜力[12]。有研究[13]表明Amuc_1100蛋白不仅可以重现部分*A. muciniphila*的益生菌作用，还可发挥强大的抗炎作用。然而目前国内外尚无相关研究表明Amuc_1100蛋白是否可以在肠缺血再灌注损伤时发挥对肠道机械屏障的保护作用。因此我们通过小鼠IIR损伤模型，观察Amuc_1100蛋白对肠缺血再灌注损伤的作用及机制，以期为肠缺血再灌注后肠黏膜保护提供新的思路。

1　材料与方法

1.1　试剂与仪器　兔抗鼠STING、phospho-STING(p-STING)、phospho-TBK1/NAK、Claudin-1、Occludin单克隆抗体购于美国Cell Signal Technology公司；兔抗鼠TBK1/NAK单克隆抗体；兔抗鼠NF-κB、p-NF-κB多克隆抗体购于艾比玛特医药科技(上海)有限公司；兔抗鼠Anti-beta actin多克隆抗体购于武汉赛维尔生物科技有限公司；超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒、丙二醛(MDA)试剂盒购于中国南京建成公司；Amuc_1100重组蛋白购于武汉品诺生物技术有限公司。

1.2　实验动物　健康野生型SPF级雄性C57BL/6J小鼠18只，6～8周龄，体质量22～24 g，适应性喂养1周，自由进食进水。本研究中涉及实验动物处理，遵照实验动物使用的3R原则给予人道关怀。

实验动物购买于河南斯克贝斯生物科技股份有限公司,生产许可证号:SCXK(豫)2020-0005;实验单位使用许可证编号:SYXK(鄂):2015-0027。

1.3 小鼠肠缺血再灌注模型的建立 小鼠经腹腔注射1.5%戊巴比妥钠溶液5 mL•kg^{-1},仰卧位固定小鼠。待小鼠成功麻醉后腹部正中脱毛,消毒铺巾,正中切口进腹,分离肠系膜上动脉,微动脉夹夹闭肠系膜上动脉(superior mesenteric artery,SMA)根部,观察动脉搏动情况约2 min,确定血管搏动消失,肠壁苍白,SMA血流被成功阻断后,缝合伤口。45 min后经原切口进腹,松开动脉夹恢复血供。S组行与IIR组相同开腹分离血管等操作,不钳夹血管,所有小鼠再灌注2 h后处死。

1.4 实验分组 将C57BL/6J小鼠随机分成3组,分别为假手术组(S组)、肠缺血再灌注组(IIR组)、IIR+Amuc_1100组(IIR+Amuc_1100组),各组均为6只。为了探讨Amuc_1100蛋白对肠缺血再灌注损伤的影响,术前对Amuc_1100组小鼠经口灌胃Amuc_1100蛋白(3 μg•d^{-1})预处理7 d。实验期间每日测量一次小鼠体质量,所有实验动物保持正常饮食。

1.5 指标检测及方法

1.5.1 *组织病理学检测* 小鼠再灌注2 h后处死取新鲜缺血区肠组织。样品在冰醋酸盐缓冲液(pH 7.4)中反复洗涤后放入多聚甲醇(pH 7.4)中临时保存,用石蜡包埋后,切成5 μm厚的组织切片。使用苏木精和伊红(HE)对切片进行染色,每个组织取两个不同切片10个视野,采用Chiu's小肠损伤评分分级法对小肠组织损伤程度进行评估。

1.5.2 *肠组织SOD、MDA检测* 将肠组织匀浆后去上清液,并严格按照说明书使用酶标仪检测SOD、MDA水平。SOD与MDA是间接反映脂质过氧化速率与强度,以及组织过氧化损伤程度的重要指标。

1.5.3 *Western Blot检测蛋白表达水平* 取各组小鼠的小肠组织,用4 ℃预冷的PBS洗涤3次,按比例加入RIPA裂解液裂解冰上裂解30 min后利用液氮研磨仪充分研磨5 min,而后冰上行超声裂解,按照BCA试剂盒的步骤检测蛋白浓度,并对蛋白进行定量后加入5×上样缓冲液并煮沸变性10 min,进行SDS-PAGE,转膜使蛋白转至PVDF膜,无蛋白快速封闭液室温封闭25 min,利用相应抗体根据说明书稀释浓度4 ℃摇床敷育过夜,TBST室温洗涤3次,每次10 min,用羊抗兔二抗室温敷育1 h后,用TBST室温洗涤6次,每次5 min,使用Bio-Rad化学发光仪器显影条带。目的条带的灰度值与β-actin条带的灰度值比值反映目的蛋白的表达。

1.5.4 *酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清促炎细胞因子水平* 于小鼠心尖部抽取各组小鼠的血液样品,并使用不含热源和内毒素的试管收集,4 000 r•min^{-1}条件下离心20 min,小心地分离出血清,保存在−20 ℃以下待检。根据说明书使用酶标仪检测各组小鼠血清中肿瘤坏死因子(TNF)-α和白细胞介素(IL)-6水平。TNF-α与IL-6为炎症反应中经典的促炎细胞因子,可以反映机体炎症反应水平。

1.5.5 *统计学方法* 所有数据采用GraphPad Prism 8.0统计软件进行分析,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间采用单因素方差分析(One-way ANNOVA),多组间两两比较用Turkey法,$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Amuc_1100蛋白可减轻小鼠IIR肠组织损伤 微型动脉夹夹闭小鼠肠系膜上动脉根部,可见肠管失去血色,逐渐苍白,部分肠管肿胀,取动脉夹行再灌注后,可见肠管充血水肿。HE染色切片显示(见图1),与S组相比,IIR组小鼠肠组织损伤明显,IIR组小鼠小肠绒毛结构被明显破坏,绒毛断裂,部分视野可见固有层裸露,可见炎性细胞浸润。Chiu's病理学评分显示,IIR组小鼠肠黏膜损伤程度比S组重(见表1)。与IIR组相比,IIR+Amuc_1100组的肠组织病理损伤评分显著降低($P<0.05$)。与S组相比,IIR组小鼠肠组织SOD活性降低,MDA含量增高;与IIR组相比,IIR+Amuc_1100组小鼠肠组织SOD活性升高,MDA含量降低(见表1)($P<0.05$)。与S组相比,IIR组肠组织紧密连接蛋白水平显著降低,包括Occludin、Claudin-1($P<0.05$);与IIR组相比,IIR+Amuc_1100组肠组织紧密连接蛋白水平Occludin、Claudin-1的表达显著升高($P<0.05$),提示Amuc_1100预处理保护肠道机械屏障的完整性,从而减轻肠道损伤(见表2和图2)。

2.2 Amuc_1100蛋白减轻IIR导致的STING信号通路激活 通过Western Blot检测各组小鼠肠道中STING信号通路相关蛋白,与S组相比,IIR组的p-STING蛋白表达水平显著升高,并伴随有STING信号通路下游的p-TBK1、p-NF-κB蛋白的

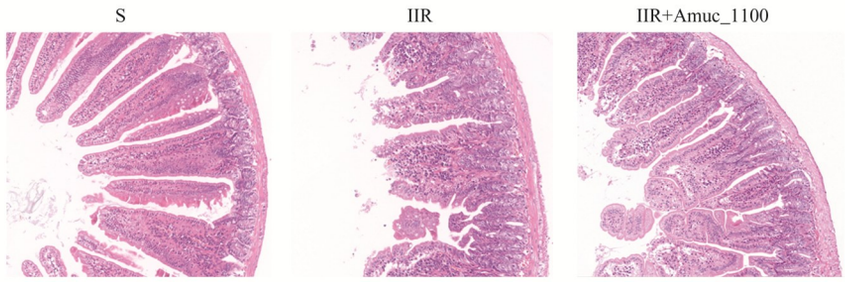


图 1　Amuc_1100 蛋白显著减轻小鼠 IIR 损伤（HE×200）

表 1　3 组小鼠肠组织 Chiu′s 评分及 SOD、MDA 水平比较

（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	Chiu′s 评分/分	SOD/U•mg^{-1}	MDA/nmol•mg^{-1}
S 组	6	0.17±0.41	202.90±66.36	0.66±0.13
IIR 组	6	4.00±0.63*	148.60±13.07*	2.51±0.34*
IIR＋Amuc_1100 组	6	2.00±0.63$^{*\#}$	200.40±8.33$^{\#}$	1.63±0.13$^{*\#}$

与 S 组比较，$^{*}P<0.05$；与 IIR 组比较，$^{\#}P<0.05$

表 2　3 组小鼠肠组织中紧密连接蛋白相对表达量的比较

（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	Occludin	Claudin-1
S 组	6	0.74±0.12	1.34±0.25
IIR 组	6	0.33±0.05*	0.51±0.22*
IIR＋Amuc_1100 组	6	0.73±0.05$^{\#}$	1.31±0.20$^{\#}$

与 S 组比较，$^{*}P<0.05$；与 IIR 组比较，$^{\#}P<0.05$

表达水平升高；Amuc_1100 蛋白预处理后，相较于 IIR 组，p-STING、p-TBK1、p-NF-κB 蛋白的表达水平均显著降低（见图 3 和表 3）（$P<0.05$）。

2.3　Amuc_1100 蛋白预处理可减轻肠道炎症反应　与 S 组相比，IIR 组的小鼠血清中 TNF-α 和 IL-6 水平显著升高（$P<0.05$）；与 IIR 组相比，Amuc_1100 蛋白预处理显著降低小鼠血清中 TNF-α 和 IL-6 水平（$P<0.05$），且 S 组与 IIR＋Amuc_

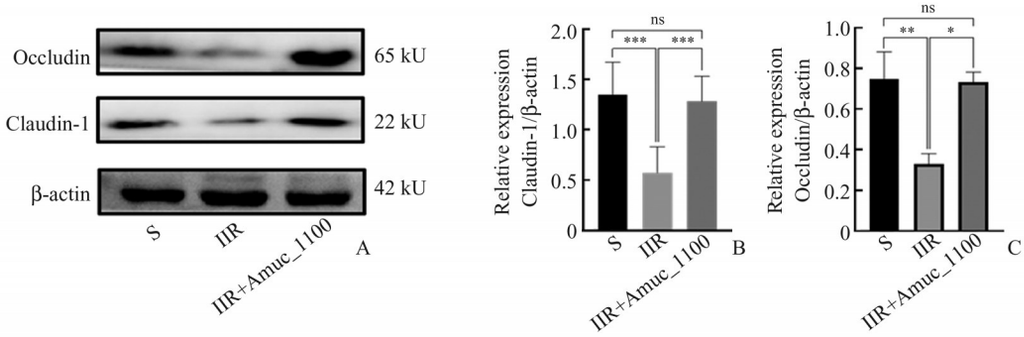


图 2　Amuc_1100 蛋白促进 IIR 后的肠黏膜紧密连接蛋白的表达

A. Western Blot 结果；B、C. 分别为紧密连接蛋白 Claudin-1 和 Occludin 表达水平的比较；$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$，ns：无统计学意义

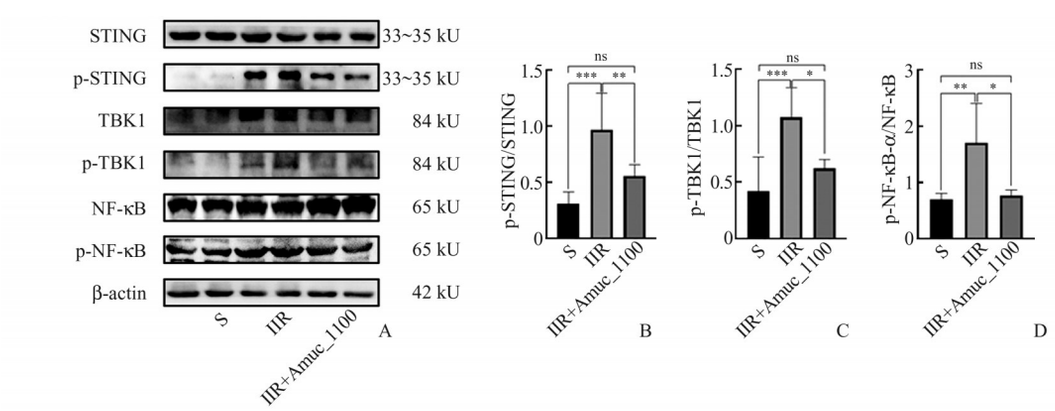


图 3　Amuc_1100 蛋白预处理显著下调肠组织中 STING 信号通路蛋白表达

A. Western Blot 结果；B. 各组 p-STING/STING 的比较；C. 各组 p-TBK1/TBK1 的比较；D. 各组 p-NF-κB/NF-κB 的比较；$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$，ns：无统计学意义

表3 3组小鼠肠组织中p-STING、p-TBK1、p-NF-κB蛋白相对量表达的比较($\bar{x}\pm s$,$n=6$)

组别	例数	p-STING	p-TBK1	p-NF-κB
S组	6	0.31±0.11	0.42±0.30	0.71±0.10
IIR组	6	0.97±0.33*	1.07±0.26*	1.71±0.70*
IIR+Amuc_1100组	6	0.55±0.10*#	0.62±0.08#	0.77±0.10#

与S组比较,*$P<0.05$;与IIR组比较,#$P<0.05$

1100组之间无显著差异(见表4)。

表4 3组小鼠血清炎性因子水平的比较($\bar{x}\pm s$,$n=6$)

组别	例数	TNF-α/pg•mL^{-1}	IL-6/pg•mL^{-1}
S组	6	218.90±2.01	86.07±2.43
IIR组	6	300.80±69.01*	132.80±13.57*
IIR+Amuc_1100组	6	221.20±3.71#	86.14±1.22#

与S组比较,*$P<0.05$;与IIR组比较,#$P<0.05$

3 讨论

在健康的肠道中,肠道菌群通过维持各个菌群的平衡比例来发挥保护作用。这种稳态有助于消除毒素和致病菌,从而维持肠道微环境的稳定,并保护肠道机械屏障[2]。近年来的研究表明,肠道菌群稳态在肠缺血再灌注损伤中发挥重要作用,其中肠道菌群衍生物被认为是疾病与肠道菌群相互作用的关键桥梁。肠缺血再灌注损伤是一种高死亡率的病理生理过程,一旦发生,可能波及多个器官并引发全身炎症反应综合征[14]。在这一过程中,肠道组织的血流和氧气供应骤减,血流再灌注则会导致活性氧与炎性因子的释放,从而破坏肠道机械屏障并引发复杂的炎症反应[15]。因此,寻找针对肠缺血再灌注损伤的潜在治疗手段具有重要意义。

Amuc_1100蛋白是*A. muciniphila*外膜中最丰富的蛋白之一。研究[10]表明,Amuc_1100蛋白不仅能够重现部分*A. muciniphila*益生菌作用,还具备强大的抗炎作用。有研究[16]报道,Amuc_1100蛋白在治疗小鼠结肠炎症时表现出积极的效果。此外,Amuc_1100蛋白的保护功能部分来源于其对肠道菌群的调控[17]。本研究通过灌胃Amuc_1100蛋白对小鼠进行预处理,探讨Amuc_1100蛋白在肠缺血再灌注损伤模型中的作用。

在本研究中,我们建立了小鼠肠缺血再灌注损伤模型。具体方法为手术夹闭肠系膜上动脉45 min,再进行2 h再灌注,并通过HE染色观察小鼠肠绒毛的变化。结果显示,肠缺血再灌注损伤后,小鼠肠组织Chiu's病理学评分显著升高。检测肠组织SOD、MDA表达水平发现,肠缺血再灌注损伤导致SOD活力降低和MDA含量升高,提示体内活性氧水平增加。通过检测肠道紧密连接蛋白的表达水平,我们发现肠缺血再灌注显著降低Occludin、Claudin-1等紧密连接蛋白的表达,肠道机械屏障的破坏进一步证实小鼠肠缺血再灌注损伤模型的成功建立。

Amuc_1100蛋白预处理显著减轻了肠缺血再灌注损伤的程度。具体而言,与IIR组相比,Amuc_1100蛋白预处理组的Chiu's病理学评分显著降低,SOD活性显著增加,MDA表达水平显著降低。此外,Amuc_1100蛋白预处理组的小鼠肠道紧密连接蛋白表达显著增加。这些结果表明,Amuc_1100蛋白可以增强小鼠肠道机械屏障对肠缺血再灌注损伤的抵御能力。

值得注意的是,Amuc_1100蛋白的保护作用可能与STING信号通路的调控有关。研究[18-19]显示,肠缺血再灌注损伤与STING信号通路密切相关,损伤引发的内源性核酸释放是激活STING信号通路的关键。STING信号通路由于内源性核酸水平升高而过度激活,进而激活下游炎症因子如TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8等,引发过度炎症反应,从而加重细胞损伤。我们的研究证实,肠缺血再灌注损伤显著激活STING信号通路,并显著增加STING信号通路下游的p-TBK1、p-NF-κB蛋白水平及血清TNF-α、IL-6水平。Amuc_1100蛋白预处理则显著降低这些指标的水平,提示其保护作用可能是通过抑制STING信号通路的过度激活实现。

综上所述,本研究探讨了Amuc_1100蛋白对肠缺血再灌注损伤的影响,并发现其保护作用可能源自对STING信号通路的调控。未来的研究应进一步探讨该蛋白与STING信号通路相互作用的具体机制,以期为临床应用和预防肠缺血再灌注损伤提供重要的理论依据。

参考文献

[1] COLLARD C D, GELMAN S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury[J]. Anesthesiology, 2001, 94(6): 1133-1138.

[2] CHEN J Y, WANG Y, SHI Y X, et al. Association of gut microbiota with intestinal ischemia/reperfusion injury[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 962782.

[3] WANG Y H, YAN Z Z, LUO S D, et al. Gut microbiota-derived succinate aggravates acute lung injury after intestinal ischaemia/reperfusion in mice[J]. Eur

Respir J, 2023, 61(2): 2200840.

[4] DAI D, DAI F D, CHEN J C, et al. Integrated multi-omics reveal important roles of gut contents in intestinal ischemia-reperfusion induced injuries in rats[J]. Commun Biol, 2022, 5(1): 938.

[5] TANG J L, ZHAO M C, MIAO X, et al. *Bifidobacterium longum* GL001 alleviates rat intestinal ischemia-reperfusion injury by modulating gut microbiota composition and intestinal tissue metabolism[J]. Food Funct, 2024, 15(7): 3653-3668.

[6] ZHAO M Q, TANG F, HUANG X Y, et al. Polysaccharide isolated from *Agaricus blazei* murill alleviates intestinal ischemia/reperfusion injury through regulating gut microbiota and mitigating inflammation in mice[J]. J Agric Food Chem, 2024, 72(4): 2202-2213.

[7] DENG F, LIN Z B, SUN Q S, et al. The role of intestinal microbiota and its metabolites in intestinal and extraintestinal organ injury induced by intestinal ischemia reperfusion injury[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(10): 3981-3992.

[8] HAN B, CHAO K, WANG D, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* blunted the sepsis-induced acute lung injury by modulation of gut microbiota in rats[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 121: 110432.

[9] YANG Y C, WANG L, Peugnet-González I, et al. cGAS-STING signaling pathway in intestinal homeostasis and diseases[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1239142.

[10] DECOUT A, KATZ J D, VENKATRAMAN S, et al. The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(9): 548-569.

[11] HU X L, ZHANG H J, ZHANG Q X, et al. Emerging role of STING signalling in CNS injury: Inflammation, autophagy, necroptosis, ferroptosis and pyroptosis [J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 242.

[12] 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.

[13] CHEN S J, QIAN K Y, ZHANG G H, et al. *Akkermansia muciniphila* and its outer membrane protein Amuc_1100 prophylactically attenuate 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 614: 34-40.

[14] 孟庆涛, 陈榕, 刘慧敏, 等 . Nrf2 调控的炎症介质表达在肠缺血再灌注所致肾脏损伤中的作用[J]. 武汉大学学报(医学版), 2017, 38(2): 189-192.
MENG Q T, CHEN R, LIU H M, et al. Role of inflammatory mediators regulated by Nrf2 in intestinal ischemia-reperfusion induced kidney injury in rats[J]. Med J Wuhan Univ, 2017, 38(2): 189-192.

[15] 王宜衡 . 肠道菌群代谢物琥珀酸在肠缺血再灌注所致急性肺损伤的作用及机制研究[D]. 广州:南方医科大学,2023.
WANG Y H. The role and mechanisms of gut microbiota metabolite succinate on acute lung injury induced by intestinal ischemia-reperfusion[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2023.

[16] GU Z Y, PEI W L, SHEN Y H, et al. *Akkermansia muciniphila* and its outer protein Amuc_1100 regulates tryptophan metabolism in colitis[J]. Food Funct, 2021, 12(20): 10184-10195.

[17] WANG L J, JIN Y L, PEI W L, et al. Amuc_1100 pretreatment alleviates acute pancreatitis in a mouse model through regulating gut microbiota and inhibiting inflammatory infiltration[J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(3): 570-580.

[18] 高薇薇, 王枭, 关鹏 . cGAS-STING 信号通路与脓毒症肠屏障功能障碍相关性的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2023, 16(1): 102-106.
GAO W W, WANG X, GUAN P. Research progress on the correlation between cGAS-STING signaling pathway and intestinal barrier dysfunction in sepsis[J]. Chin J N Clin Med, 2023, 16(1): 102-106.

[19] WU J, LIU Q J, ZHANG X F, et al. STING-dependent induction of lipid peroxidation mediates intestinal ischemia-reperfusion injury[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 163: 135-140.

(2024-09-04 收稿)
编辑　张　峻