

# 口服益生菌用于2型糖尿病成年患者效果的Meta分析

滕云杰<sup>1</sup>, 王迎洪<sup>1</sup>, 陈静<sup>1</sup>, 张明琛<sup>2</sup>

1. 新疆医科大学第一附属医院健康管理中心(乌鲁木齐 830054)

2. 中国科学院大学宁波华美医院内分泌科(浙江宁波 315000)

**【摘要】目的** 系统评价口服益生菌用于2型糖尿病患者的有效性。**方法** 计算机检索PubMed、The Cochrane Library、EMbase、WanFang Data、CNKI和SinoMed数据库,搜集有关口服益生菌用于2型糖尿病成年患者的随机对照试验(RCT),检索时限均由建库至2022年1月31日。由两名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后,采用RevMan 5.3和Stata 16.0软件进行Meta分析、Egger's检验、敏感性分析和Meta回归分析。**结果** 共纳入30个RCT,包括2168例患者。Meta分析结果显示,益生菌组患者治疗前后糖化血红蛋白(HbA1c)差值[SMD=-0.58, 95%CI(-0.77, -0.39),  $P < 0.00001$ ]、空腹血糖(FPG)差值[SMD=-0.48, 95%CI(-0.66, -0.30),  $P < 0.00001$ ]、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)差值[SMD=-0.79, 95%CI(-1.20, -0.39),  $P < 0.0001$ ]均优于对照组(安慰剂或空白对照);两组在治疗前后体重指数(BMI)差值方面,差异无统计学意义[MD=-0.27, 95%CI(-0.56, 0.02),  $P=0.06$ ];Meta回归结果显示,益生菌剂量并不影响患者治疗前后HbA1c、FPG、BMI、HOMA-IR差值。**结论** 当前证据表明,口服益生菌有助于2型糖尿病成年患者的血糖控制、增加胰岛素敏感性,但对患者BMI方面的影响还不明确,需要进一步开展更多高质量的研究进行探讨。

**【关键词】** 益生菌; 2型糖尿病; 成人; Meta分析; Meta回归; 随机对照试验

Meta-analysis of the efficacy of oral probiotics in adults with type 2 diabetes mellitus

Yun-Jie TENG<sup>1</sup>, Ying-Hong WANG<sup>1</sup>, Jing CHEN<sup>1</sup>, Ming-Chen ZHANG<sup>2</sup>

1. Health Management Center, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

2. Department of Endocrinology, Ningbo Huamei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ming-Chen ZHANG, Email: zhangmc1015@163.com

**【Abstract】Objective** To systematically review the efficacy of oral probiotics on adults with type 2 diabetes. **Methods** PubMed, The Cochrane Library, EMbase, WanFang Data, CNKI and SinoMed databases were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) of oral probiotics in adult patients with type 2 diabetes from the inception to January 31st, 2022. Two reviewers independently screened the literature, extracted data,

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202301009

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目(81760161), 新疆医科大学第一附属医院青年科研起航专项基金项目(2022YFY-QKQN-26)

通信作者: 张明琛, 博士, 教授, 硕士研究生导师, Email: zhangmc1015@163.com

and assessed the risk of bias of the included studies. Meta-analysis, Egger's test, sensitivity analysis and meta-regression analysis were performed by RevMan 5.3 and Stata 16.0 softwares, respectively. **Results** A total of 30 RCTs involving 2 168 patients were included. The results of meta-analysis showed that the probiotic group was superior to the control group (placebo or blank control) in HbA1c difference (SMD=-0.58, 95%CI -0.77 to -0.39,  $P<0.00001$ ), fasting blood glucose difference (SMD=-0.48, 95%CI -0.66 to -0.30,  $P<0.00001$ ), HOMA-IR difference (SMD=-0.79, 95%CI -1.20 to -0.39,  $P<0.00001$ ) before and after treatment. There was no statistically significant difference in BMI difference before and after treatment (MD=-0.27, 95%CI -0.56 to 0.02,  $P=0.06$ ). Meta-regression results showed that probiotics dose did not affect the differences of HbA1c, fasting blood glucose, BMI and HOMA-IR before and after treatment. **Conclusion** Oral probiotics contribute to controlling blood glucose and increasing insulin sensitivity in adult patients with type 2 diabetes. The effect of oral probiotics on BMI in adults with type 2 diabetes is still unclear and needs to be further explored by more high-quality studies.

**【Keywords】** Probiotics; Type 2 diabetes; Adults; Meta-analysis; Meta-regression; Randomized controlled trial

2 型糖尿病是世界范围最常见的慢性代谢性疾病之一<sup>[1]</sup>。据统计,目前全球约有 5.37 亿成年糖尿病患者,至 2045 年将增长至 10 亿人<sup>[2]</sup>。2 型糖尿病会引起心脏病、卒中、视网膜病变、肾脏衰竭等诸多并发症,严重影响患者生活质量<sup>[3]</sup>,同时为患者带来了巨大的经济负担。据国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)统计,全球每年用于糖尿病的医疗支出约为 7 600 亿,给医疗系统造成了巨大压力<sup>[4]</sup>。随着对 2 型糖尿病发病机制的深入研究,肠道菌群失调被认为是影响葡萄糖代谢及胰岛素敏感性,促进 2 型糖尿病发生发展的重要因素<sup>[5]</sup>。饮食管理是治疗 2 型糖尿病的重要措施之一,口服益生菌可行性高,患者更易接受。现有研究认为口服益生菌有助于调节 2 型糖尿病患者肠道菌群<sup>[6]</sup>。然而,口服益生菌在控制 2 型糖尿病患者血糖、缓解胰岛素抵抗以及减重方面的效果仍待确认。因此,本研究旨在通过 Meta 分析方法评估口服益生菌用于 2 型糖尿病患者的有效性,Meta 回归评估不同剂量益生菌对 2 型糖尿病患者的影响,以期对 2 型糖尿病患者的饮食管理提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 研究类型

随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 无论是否使用盲法。

#### 1.1.2 研究对象

年龄 > 18 岁,性别不限,明确诊断为 2 型糖尿病的患者。

#### 1.1.3 干预措施

益生菌组患者口服益生菌;对照组口服安慰剂或空白对照。

#### 1.1.4 结局指标

①糖化血红蛋白(HbA1c);②空腹血糖(FPG);③体重指数(BMI);④胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。

#### 1.1.5 排除标准

①重复发表;②未查找到全文;③以会议论文、个案报道、学位论文、综述形式所发表的研究;④非中文、英文文献。

## 1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、EMbase、WanFang Data、CNKI 和 SinoMed 数据库,搜集有关口服益生菌用于 2 型糖尿病成年患者的 RCT,检索时限均由建库至 2022 年 1 月 31 日。检索采取主题词和自由词相结合的方式。英文检索词包括: probiotic、Diabetes Mellitus, Type 2、random 等,中文检索词包括: 益生菌、糖尿病、随机等。以 PubMed 为例,其具体检索策略见框 1。

## 1.3 文献筛选、资料提取与纳入研究的偏倚风险评价

由两名研究者独立筛选文献、提取资料、评价纳入研究的偏倚风险并交叉核对。如有分歧,

#1 probiotic [MeSH]  
 #2 probiotic\* [Title/Abstract]  
 #3 Synbiotic [MeSH]  
 #4 Synbiotic [Title/Abstract]  
 #5 Lactobacillus [MeSH]  
 #6 Lactobacillus [Title/Abstract]  
 #7 Saccharomyces [MeSH]  
 #8 Saccharomyces [Title/Abstract]  
 #9 #1-8/OR  
 #10 Diabetes Mellitus, Type 2 [MeSH]  
 #11 Diabetes [Title/Abstract]  
 #12 T2DM [Title/Abstract]  
 #13 #10-12/OR  
 #14 random\*[Text Word]  
 #15 Random Allocation [MeSH]  
 #16 randomized controlled trials [MeSH]  
 #17 randomized controlled trial [Publication Type]  
 #18 #14-17/OR  
 #19 #9 AND #13 AND #18

### 框1 PubMed检索策略

#### Box 1. PubMed search strategy

则通过讨论或与第三方协商解决。文献筛选时首先阅读文题和摘要，在排除明显不相关的文献后，进一步阅读全文，以确定最终是否纳入。资料提取内容包括研究样本量、患者一般资料、益生菌种类和剂量、试验时间等。使用 Cochrane 手册 5.1.0 推荐的 RCT 偏倚风险评价工具<sup>[7]</sup> 评估所纳入研究的偏倚风险。

#### 1.4 统计学分析

采用 RevMan 5.3 和 Stata 16.0 软件进行 Meta 分析、Egger 检验、敏感性分析和 Meta 回归分析。计量资料采用均数差 (MD) 或标准化均数差 (SMD) 作为其效应量，并以各效应量及其 95% 置信区间 (CI) 表示合并结果。纳入研究结果间的异质性采用 Cochran's Q 检验进行分析，同时结合  $I^2$  定量判断异质性大小。若各研究结果间统计学异质性较小 ( $P \geq 0.1$  且  $I^2 \leq 50\%$ )，则采用固定效应模型进行 Meta 分析；若各研究结果间存在明显的统计学异质性 ( $P < 0.1$  或  $I^2 > 50\%$ )，则进一步分析异质性来源，在排除明显临床异质性的影响后，采用随机效应模型则采用。Meta 分析的检验水准设为  $\alpha = 0.05$ 。若纳入研究未提供均数和标准差 (SD)，则参考 Cochrane 手册 5.1.0 对数据进行换算，公式如下：

$$\textcircled{1} SD = \text{标准误} \times \sqrt{N}$$

$$\textcircled{2} SD = \sqrt{N \times (95\%CI \text{ 上限} - 95\%CI \text{ 下限}) / 3.92}$$

组间或组内不同时间 SD 的合并公式如下：

$$SD = \sqrt{\frac{(N_1 - 1)SD_1^2 + (N_2 - 1)SD_2^2 + \frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2} (M_1^2 + M_2^2 - 2M_1 M_2)}{N_1 + N_2 - 1}}$$

以益生菌剂量为应变量，治疗前后 HbA1c 差值、FPG 差值、BMI 差值、HOMA-IR 差值为协变量进行 Meta 回归分析。对发表偏倚采用 Egger's 检验进行判断。采用逐一剔除单个研究进行敏感性分析。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得文献 1 119 篇，经过去重、初筛、复筛后剩余文献 30 篇<sup>[8-37]</sup>，其中，25 篇为英文文献，5 篇为中文文献。文献筛选流程及结果见图 1。

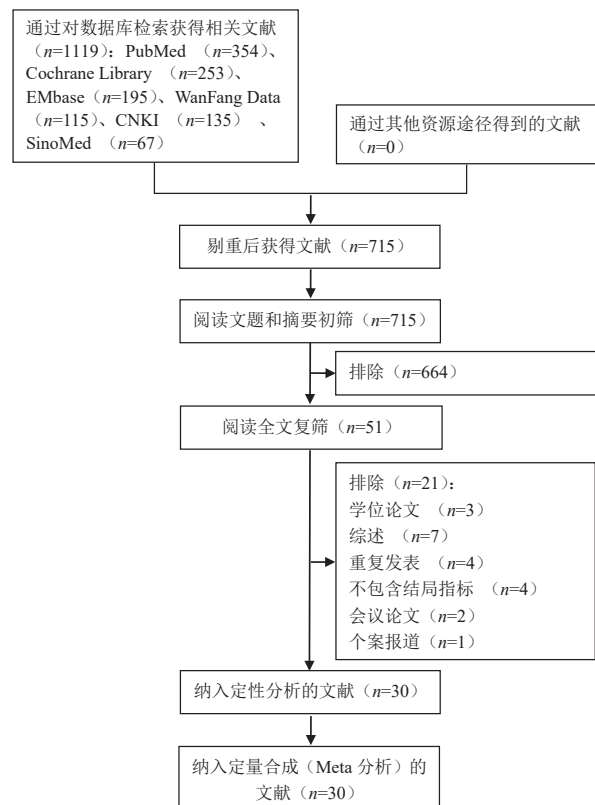


图1 文献筛选流程及结果

Figure 1. Flow chart of study selection and results

### 2.2 纳入研究的基本特征

纳入 30 个 RCT，包括 2 168 例患者。8 项研究未描述益生菌剂量，其余 22 项研究详细描述益生菌剂量。纳入研究的基本特征见表 1。

表1 纳入研究的基本特征

Table 1. Basic characteristics of included studies

纳入研究	样本量 (T/C)	平均年龄 (岁)	性别 (M/F)	BMI (kg · m <sup>-2</sup> )	益生菌组			对照组	疗程 (d)	结局指标
					种类	剂量 (CFU/d)	剂型			
Asemi 2013 <sup>[8]</sup>	27/27	51.6	15/39	30.6	多菌种复合	3.9 × 10 <sup>10</sup>	胶囊	安慰剂	8	①②③④
Chaiyasut 2021 <sup>[9]</sup>	36/36	56.9	-	29.5	益生菌+合生素	1 × 10 <sup>11</sup>	散剂	淀粉	12	②③
Ebrahimi 2017 <sup>[10]</sup>	35/35	58.7	42/28	27.7	益生菌+合生素	-	胶囊	淀粉	9	①②③
Ejtahed 2012 <sup>[11]</sup>	30/30	50.9	23/37	29.0	益生菌酸奶	4 × 10 <sup>9</sup>	酸奶	传统酸奶	6	①②
Feizollahzadeh 2017 <sup>[12]</sup>	20/20	55.1	19/21	26.6	益生菌豆奶	2 × 10 <sup>7</sup>	豆奶	传统豆奶	8	②
Firouzi 2016 <sup>[13]</sup>	68/68	53.6	71/65	29.3	多菌种复合	6 × 10 <sup>10</sup>	散剂	安慰剂	12	①②③④
Hosseinzadeh 2013 <sup>[14]</sup>	42/42	46.2	21/63	29.9	酵母	1 800 mg	片剂	安慰剂	12	①②③④
Hove 2015 <sup>[15]</sup>	23/18	59.6	-	28.5	乳酸菌酸奶	-	酸奶	发酵乳	12	①②③④
Jiang 2021 <sup>[16]</sup>	42/34	56.0	27/49	27.0	多菌种复合	3.2 × 10 <sup>9</sup>	散剂	安慰剂	12	①②
Kanazawa 2021 <sup>[17]</sup>	44/42	58.5	65/21	29.3	多菌种复合	6 × 10 <sup>8</sup>	散剂	安慰剂	24	①②③
Khalili 2019 <sup>[18]</sup>	20/20	44.5	14/26	30.7	益生菌	1 × 10 <sup>8</sup>	胶囊	麦芽糊精	8	①②③④
Kobyliak 2018 <sup>[19]</sup>	31/22	54.7	-	35.2	多菌种复合	1 × 10 <sup>12</sup>	散剂	安慰剂	8	①②③④
Madempudi 2019 <sup>[20]</sup>	40/39	52.4	62/17	-	多菌种复合	6 × 10 <sup>10</sup>	胶囊	安慰剂	12	①②④
Mazloom 2013 <sup>[21]</sup>	16/18	53.6	-	27.6	益生菌	3 000 mg	胶囊	硬脂酸镁	6	②④
Mobini 2017 <sup>[22]</sup>	14+15/15	65.0	34/10	31.2	罗伊氏乳杆菌	1 × 10 <sup>9</sup>	粉剂	安慰剂	12	①②③
Mohamadshahi 2014 <sup>[23]</sup>	22/22	51.0	-	28.8	益生菌酸奶	1.1 × 10 <sup>9</sup>	酸奶	传统酸奶	8	①②③
Ostadrahimi 2015 <sup>[24]</sup>	30/30	-	32/28	28.2	益生菌酸奶	-	酸奶	发酵乳	8	①②
Razmpoosh 2019 <sup>[25]</sup>	30/30	60.0	33/27	27.5	多菌种复合	4.9 × 10 <sup>10</sup>	胶囊	安慰剂	6	②③④
Sabico 2019 <sup>[26]</sup>	31/30	47.3	26/35	29.8	多菌种复合	1 × 10 <sup>10</sup>	散剂	安慰剂	24	②③④
Sato 2017 <sup>[27]</sup>	34/34	64.5	49/19	24.4	干酪乳杆菌	4 × 10 <sup>10</sup>	酸奶	发酵乳	16	①②③
Shakeri 2014 <sup>[28]</sup>	26+26/26	52.6	15/63	30.3	合生素面包 益生菌面包	1.2 × 10 <sup>10</sup>	面包	传统面包	8	②③
Tajabadi-Ebrahimi 2017 <sup>[29]</sup>	30/30	64.1	-	31.0	多菌种复合	6 × 10 <sup>9</sup>	胶囊	安慰剂	12	②③④
Tajadadi-Ebrahimi 2014 <sup>[30]</sup>	27+27/27	52.2	15/66	30.4	合生素面包 益生菌面包	1.2 × 10 <sup>10</sup>	面包	传统面包	8	②③④
Toeijing 2021 <sup>[31]</sup>	18/18	62.6	8/28	23.1	副干酪乳杆菌	5 × 10 <sup>10</sup>	粉剂	淀粉	12	①②
Tonucci 2017 <sup>[32]</sup>	23/22	51.4	26/19	27.7	益生菌羊奶	1 × 10 <sup>9</sup>	羊奶	传统羊奶	6	①②④
冯昱 2022 <sup>[33]</sup>	51/51	54.5	61/41	25.2	多菌种复合	-	胶囊	空白	8	①②
蒋岚 2018 <sup>[34]</sup>	60/60	60.0	66/54	-	多菌种复合	-	片剂	空白	6	①②
李丽 2017 <sup>[35]</sup>	46/46	42.0	51/41	28.5	多菌种复合	-	散剂	空白	12	①②③
郑雪萍 2020 <sup>[36]</sup>	46/46	50.2	55/37	-	多菌种复合	-	片剂	空白	8	①②
朱建丰 2021 <sup>[37]</sup>	100/100	64.6	96/104	24.9	多菌种复合	-	片剂	空白	6	①②

注：T：益生菌组，C：对照组；M：男；F：女；CFU：菌落形成单位；-：未提及；结局指标：①HbA1c；②FPG；③BMI；④HOMA-IR

### 2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入的 30 项研究均为 RCT，其中 15 项研究实施分配隐藏，21 项研究实施盲法。16 项研究

存在其他偏倚来源，体现在益生菌提供厂家同样也是研究的资助者。纳入研究的偏倚风险评价结果见表 2。

表2 纳入研究的偏倚风险评价结果  
Table 2. Risk of bias in the included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法		结果数据的完整性	选择性报告结果	其他偏倚来源
			患者与研究	评估者			
Asemi 2013 <sup>[8]</sup>	不清楚	不清楚	是	不清楚	完整	否	有
Chaiyasut 2021 <sup>[9]</sup>	计算机随机	不清楚	是	不清楚	完整	否	有
Ebrahimi 2017 <sup>[10]</sup>	计算机随机	相同外观	是	不清楚	完整	否	无
Ejtahed 2012 <sup>[11]</sup>	计算机随机	相同容器	是	不清楚	完整	否	有
Feizollahzadeh 2017 <sup>[12]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	有
Firouzi 2016 <sup>[13]</sup>	计算机随机	相同外观	是	不清楚	完整	否	有
Hosseinzadeh 2013 <sup>[14]</sup>	不清楚	编码信封	是	不清楚	完整	否	无
Hove 2015 <sup>[15]</sup>	计算机随机	密闭信封	是	不清楚	完整	否	无
Jiang 2021 <sup>[16]</sup>	计算机随机	相同外观	是	不清楚	完整	否	无
Kanazawa 2021 <sup>[17]</sup>	不清楚	相同外观	否	是	完整	否	有
Khalili 2019 <sup>[18]</sup>	计算机随机	相同外观	是	不清楚	完整	否	无
Kobyliak 2018 <sup>[19]</sup>	计算机随机	相同外观	是	是	完整	否	有
Madempudi 2019 <sup>[20]</sup>	计算机随机	相同外观	是	不清楚	完整	否	有
Mazloom 2013 <sup>[21]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	无
Mobini 2017 <sup>[22]</sup>	计算机随机	不清楚	是	不清楚	完整	否	有
Mohamadshahi 2014 <sup>[23]</sup>	不清楚	不清楚	是	不清楚	完整	否	有
Ostadrahimi 2015 <sup>[24]</sup>	不清楚	不清楚	是	不清楚	完整	否	有
Razmpoosh 2019 <sup>[25]</sup>	不清楚	相同外观	是	不清楚	完整	否	有
Sabico 2019 <sup>[26]</sup>	计算机随机	中心管理	是	不清楚	完整	否	有
Sato 2017 <sup>[27]</sup>	计算机随机	不清楚	否	否	完整	否	有
Shakeri 2014 <sup>[28]</sup>	不清楚	不清楚	是	不清楚	完整	否	有
Tajabadi-Ebrahimi 2017 <sup>[29]</sup>	计算机随机	相同外观	是	是	完整	否	无
Tajadadi-Ebrahimi 2014 <sup>[30]</sup>	计算机随机	相同外观	是	是	完整	否	有
Toejing 2021 <sup>[31]</sup>	计算机随机	不清楚	是	是	完整	否	无
Tonucci 2017 <sup>[32]</sup>	计算机随机	相同外观	是	是	完整	否	无
冯罡 2022 <sup>[33]</sup>	随机数字表	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	无
蒋岚 2018 <sup>[34]</sup>	随机数字表	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	无
李丽 2017 <sup>[35]</sup>	随机数字表	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	无
郑雪萍 2020 <sup>[36]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	无
朱建丰 2021 <sup>[37]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	无

## 2.4 Meta分析结果

### 2.4.1 HbA1c

共纳入 22 项研究<sup>[8,10-11,13-20,22-24,27,31-37]</sup>。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 益生菌组患者治疗前后 HbA1c 差值明显优于对照组 [SMD=-0.58, 95%CI (-0.77, -0.39),  $P < 0.00001$ ], 见图 2。

### 2.4.2 FPG

共纳入 30 项研究<sup>[8-37]</sup>。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 益生菌组患者治疗前后 FPG 差值明显优于对照组 [SMD=-0.48, 95%CI (-0.66, -0.30),  $P < 0.00001$ ], 见图 3。

### 2.4.3 BMI

共纳入 18 项研究<sup>[8-10,13-15,17-19,22-23,25-30,35]</sup>。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 两组在治疗前后 BMI 差值方面, 差异无统计学意义 [MD=-0.27, 95%CI (-0.56, 0.02),  $P=0.06$ ], 见图 4。

### 2.4.4 HOMA-IR

共纳入 13 项研究<sup>[8,13-15,18-21,25-26,29-30,32]</sup>。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 益生菌组患者治疗前后 HOMA-IR 差值明显优于对照组 [SMD=-0.79, 95%CI (-1.20, -0.39),  $P < 0.0001$ ], 见图 5。

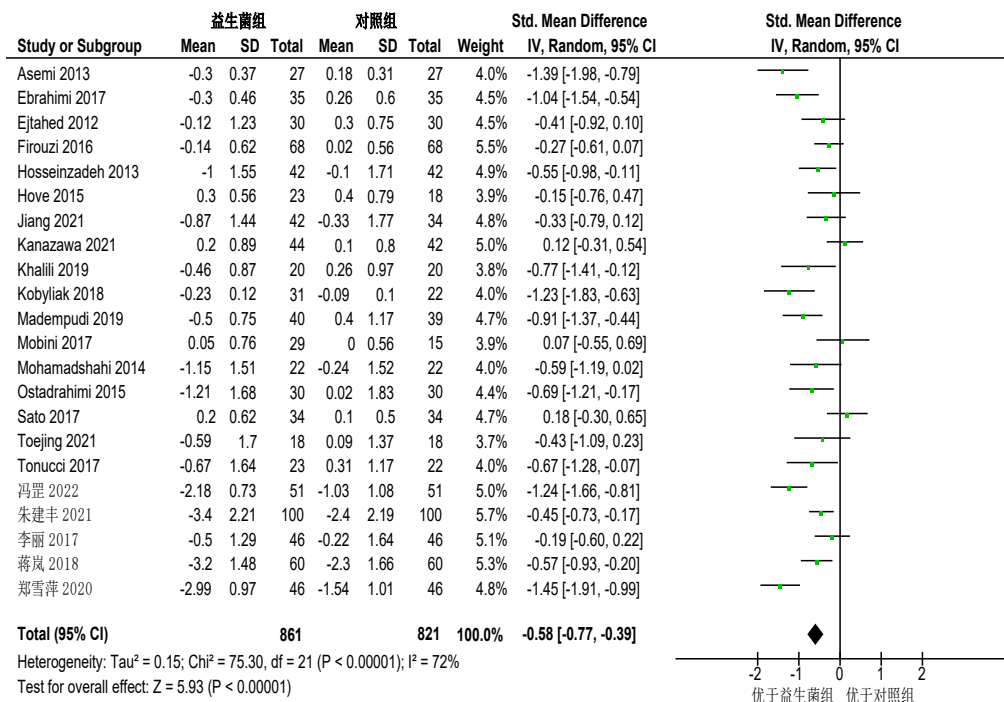


图2 益生菌组与对照组治疗前后HbA1c差值比较的Meta分析

Figure 2. Forest plot of HbA1c difference before and after treatment comparing probiotics group and control group

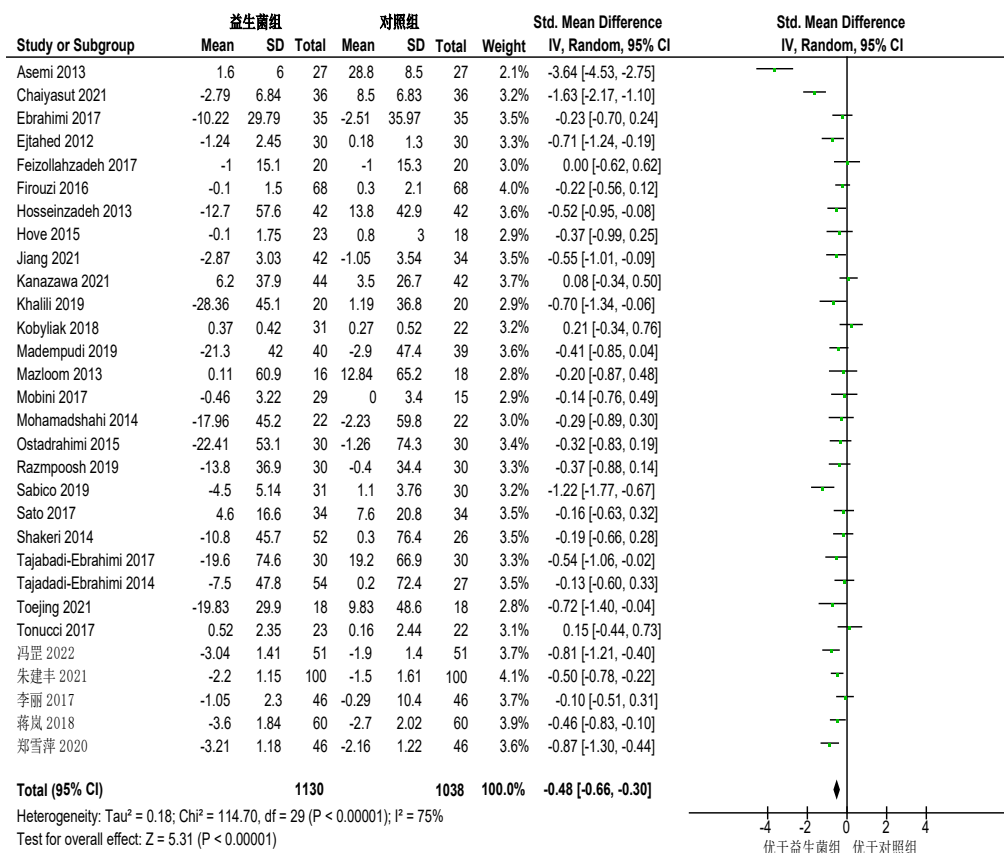


图3 益生菌组与对照组治疗前后FPG差值比较的Meta分析

Figure 3. Forest plot of FPG difference before and after treatment comparing probiotics group and control group

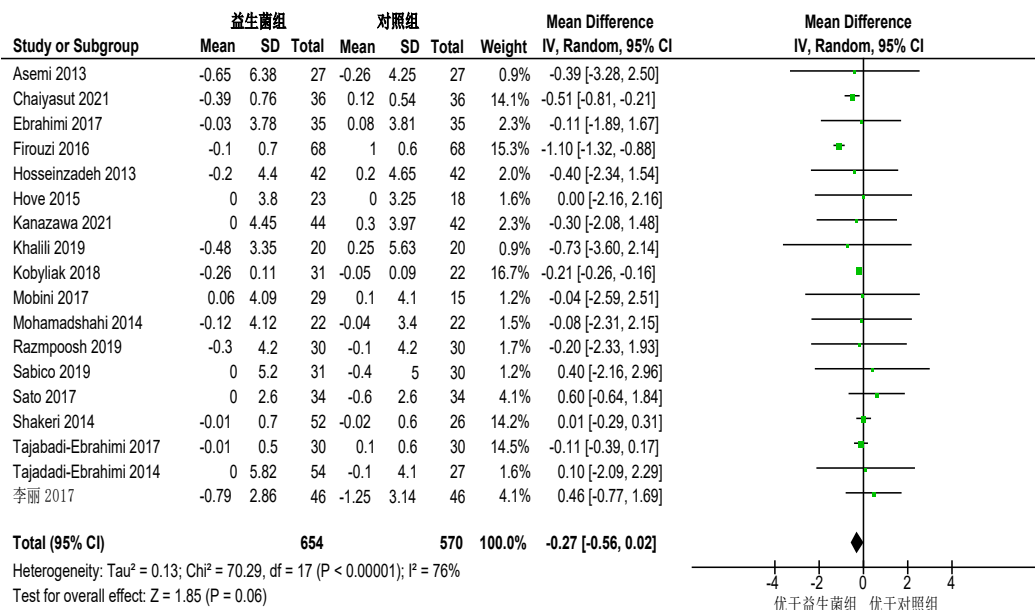


图4 益生菌组与对照组治疗前后BMI差值比较的Meta分析

Figure 4. Forest plot of BMI difference before and after treatment comparing probiotics group and control group

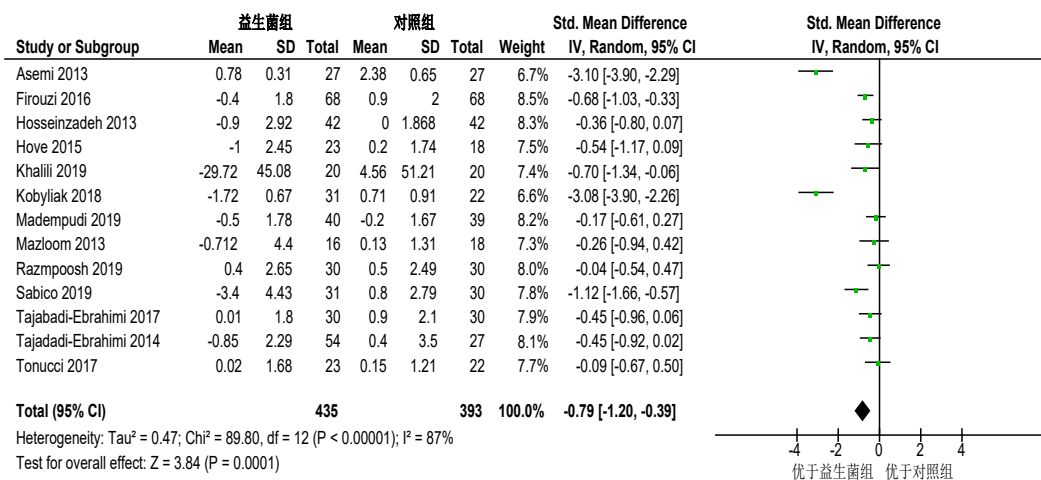


图5 益生菌组与对照组治疗前后HOMA-IR差值比较的Meta分析

Figure 5. Forest plot of HOMA-IR difference before and after treatment comparing probiotics group and control group

#### 2.4.5 Meta回归分析

以益生菌剂量为应变量, 治疗前后 HbA1c 差值、FPG 差值、BMI 差值、HOMA-IR 差值为协变量分别进行单因素 Meta 回归分析。结果显示, 益生菌剂量并未影响患者治疗前后 HbA1c 差值 [B=-0.07, 95%CI (-0.19, 0.05), P=0.237]、FPG 差值 [B=-0.06, 95%CI (-0.22, 0.09), P=0.381]、BMI 差值 [B=-0.04, 95%CI (-0.22, 0.14), P=0.639]、HOMA-IR 差值

[B=-0.21, 95%CI (-0.54, 0.12), P=0.178], 见图 6。

#### 2.5 发表偏倚

治疗前后 HbA1c 差值 ( $t=-0.90, P=0.377$ )、FPG 差值 ( $t=-1.38, P=0.178$ )、BMI 差值 ( $t=-0.20, P=0.843$ ) 的 Egger's 检验结果均为  $P > 0.05$ , 提示存在发表偏倚的可能性较小。治疗前后 HOMA-IR 差值的 Egger's 检验结果为 ( $t=-2.23, P=0.047$ ), 提示可能存在发表偏倚。

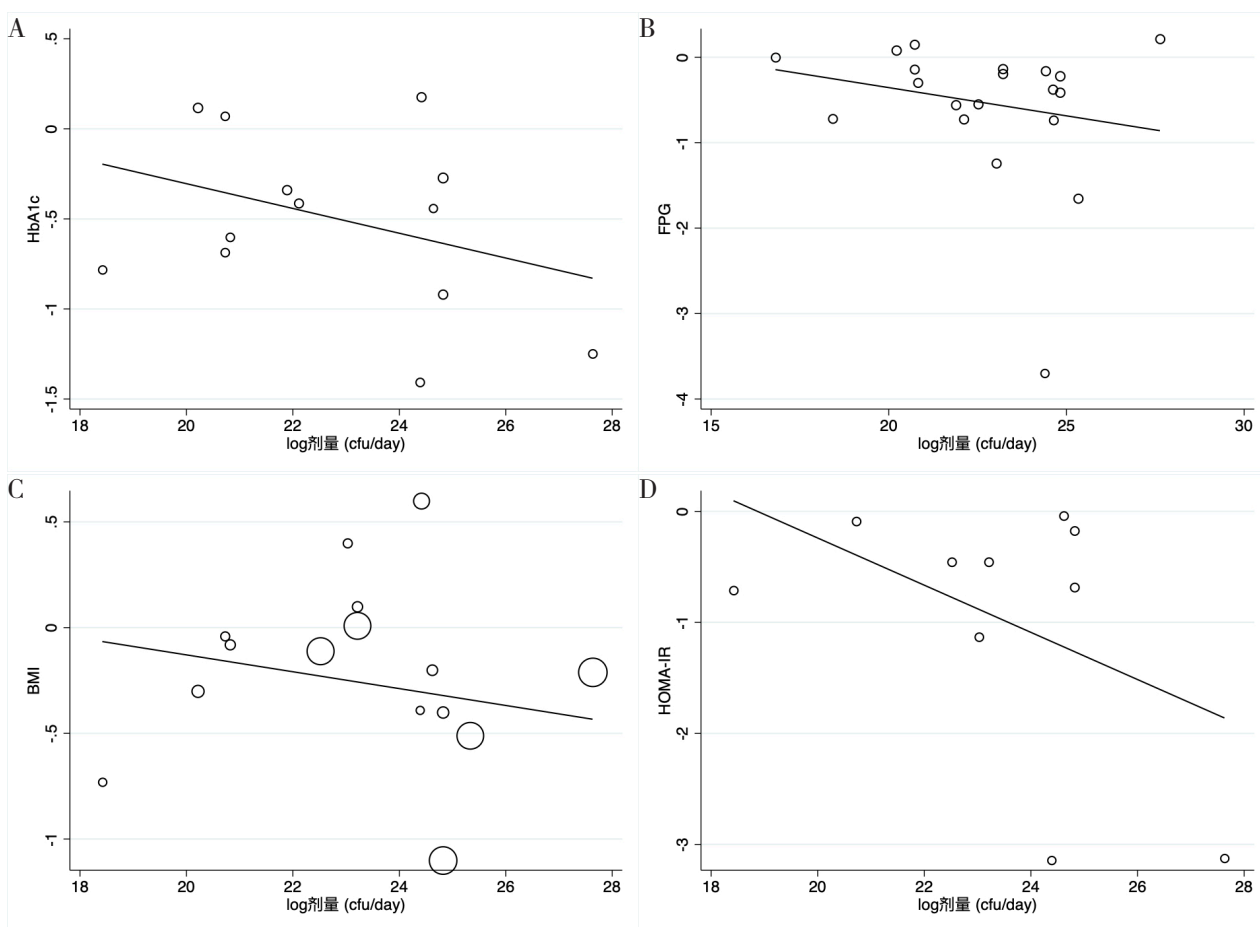


图6 益生菌剂量与HbA1c差值 (A)、FPG差值 (B)、BMI差值 (C)、HOMA-IR差值 (D) 的Meta回归分析

Figure 6. Meta-regression analysis of probiotic dose and HbA1c difference (A), FPG difference (B), BMI difference (C), HOMA-IR difference (D)

## 2.6 敏感性分析

通过逐一剔除单个研究的方式, 对治疗前后HbA1c 差值、FPG 差值、BMI 差值、HOMA-IR 差值进行敏感性分析, 结果均未发生方向性变化, 表明各指标的 Meta 分析结果稳定性均较好。

## 3 讨论

肠道菌群在维持机体正常代谢方面发挥重要作用, 目前肠道菌群已被认为是人体重要的隐藏器官<sup>[38]</sup>。肠道菌群的组成存在明显的个体差异, 受遗传、饮食、生活方式和健康状况等诸多因素影响<sup>[39]</sup>。2型糖尿病的发生、发展与肠道菌群的组成存在密切联系, 现有研究显示当肠道菌群失衡时, 肠道菌群会刺激机体产生细胞因子, 导致胰岛素敏感性降低, 促进糖尿病发生<sup>[40]</sup>。与健康

人群相比, 2型糖尿病患者杆菌数量减少, 促进有害物质产生, 出现代谢性内毒素血症, 进而加重胰岛素抵抗<sup>[34]</sup>。因此, 有研究建议为2型糖尿病患者补充益生菌, 调节肠道菌群平衡, 缓解2型糖尿病患者胰岛素抵抗<sup>[41]</sup>。

益生菌是改变宿主某一部位菌群组成的一类对宿主有益的活性微生物, 具有维持肠道菌群结构平衡、提高机体抗氧化水平、抑制肠道炎症等诸多效果<sup>[42]</sup>。Bianchi 等<sup>[43]</sup>研究认为, 益生菌可以安全、有效地改变患者肠道菌群, 并推荐将益生菌广泛用于代谢性疾病患者。2型糖尿病患者脂多糖水平明显升高, 脂多糖进入循环诱发炎症, 破坏肠道完整性, 影响机体糖代谢, 主要体现在HbA1c 升高<sup>[44]</sup>。2型糖尿病患者摄入益生菌后能够明显降低脂多糖水平、缓解内质网应激、提高胰岛素敏感性<sup>[45]</sup>。本研究结果显示, 益生菌组患



者经治疗后 HbA1c 下降幅度明显高于对照组,提示口服益生菌有助于控制 2 型糖尿病患者血糖。有研究指出,肠道菌群紊乱会导致 2 型糖尿病患者胰高血糖素样肽 -1 水平显著降低,促进患者胃排空,加重饥饿感<sup>[46]</sup>。通过补充益生菌能够促进胰高血糖素样肽 -1 释放,抑制胰高血糖素分泌、延缓胃排空,从而发挥降低血糖的效果<sup>[47]</sup>。本研究结果显示,益生菌组患者经治疗后 FPG 下降幅度明显高于对照组,提示口服益生菌有助于控制 FPG,该效果可能与益生菌促进胰高血糖素样肽 -1 释放有关。HOMA-IR 能够反映肝糖输出和胰岛素分泌之间的平衡关系,从而评估患者胰岛素抵抗程度<sup>[48]</sup>。本研究结果显示益生菌组患者治疗前后 HOMA-IR 差值明显高于对照组,该结果提示口服益生菌有助于缓解 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗,增加机体对胰岛素的敏感性。值得注意的是,HOMA-IR 差值的 Meta 分析存在发表偏倚 ( $P=0.047$ ),可能与该结果纳入文献较少有关。

肥胖是 2 型糖尿病的独立危险因素,肥胖患者与正常人的肠道菌群组成存在差异,反之肠道菌群紊乱又会进一步加重肥胖<sup>[49-50]</sup>。肥胖患者细胞因子、白细胞介素、肿瘤坏死因子、脂多糖水平升高,机体长期处于炎症状态,从而导致代谢障碍和与肥胖相关疾病<sup>[51]</sup>。口服益生菌能够增加肠道微生物群的丰富度,并改善肥胖成人代谢综合征和免疫功能<sup>[52]</sup>。然而,本 Meta 分析结果显示,益生菌组患者治疗前后 BMI 差值与对照组相比,差异无统计学意义 ( $P=0.06$ )。敏感性分析结果显示无任何一项研究直接影响 BMI 差值的 Meta 分析结果。上述结果可能与纳入研究数量相对较少有关,亦可能与所纳入患者的 BMI 基线值存在差异有关。

Meta 回归分析结果显示益生菌剂量并不影响患者治疗前后 HbA1c 差值、FPG 差值、BMI 差值、HOMA-IR 差值。尽管 Meta 回归结果显示益生菌剂量不影响益生菌对 2 型糖尿病的血糖控制效果,但因本文纳入的 8 项研究并未详细描述益生菌剂量,因此并不能得出益生菌剂量不影响益生菌对 2 型糖尿病血糖控制效果的结论,更无法得出益生菌控制 2 型糖尿病血糖的最佳剂量。朱丽丽等<sup>[53]</sup>于 2019 年发表的 Meta 分析对益生菌制剂治疗 2 型糖尿病的临床疗效进行探讨,该研究的侧重点在于探讨益生菌制剂对 2 型糖尿病患者血糖、血

脂的影响,结果显示益生菌制剂可改善 2 型糖尿病患者血糖、血脂状况。与朱丽丽等<sup>[53]</sup>的研究相比,本 Meta 分析在验证益生菌控制 2 型糖尿病患者血糖的基础上通过 Meta 回归进一步探讨了益生菌剂量对 2 型糖尿病患者血糖、BMI 以及胰岛素敏感性的影响。

本 Meta 分析仍存在以下局限性:①纳入的 30 项研究中,16 项研究存在其他偏倚。16 项研究的益生菌提供公司与其研究资助公司一致,可能导致研究者选择性报告有利结果;②因所纳入研究间患者年龄、BMI 等一般资料不尽相同,可能增加本 Meta 分析的临床异质性;③所纳入研究间益生菌剂量存在明显差异,且部分研究并未写明益生菌剂量,因此不同益生菌剂量对 2 型糖尿病的血糖控制效果仍待其他研究进一步确认。

综上所述,口服益生菌有助于 2 型糖尿病成年患者的血糖控制、增加胰岛素敏感性,主要体现在治疗后 HbA1c、FPG 以及 HOMA-IR 均明显降低。但口服益生菌对 2 型糖尿病成年患者 BMI 方面的影响还不明确,需要进一步开展更多高质量的研究进行探讨。

## 参考文献

- 1 Cloete L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management[J]. Nurs Stand, 2022, 37(1): 61-66. DOI: 10.7748/ns.2021.e11709.
- 2 Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional, and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183: 109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- 3 Demir S, Nawroth PP, Herzig S, et al. Emerging targets in type 2 diabetes and diabetic complications[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(18): e2100275. DOI: 10.1002/adv.202100275.
- 4 International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas[M]. 10th ed. IDF, 2021: 1-16.
- 5 Iateu CO, Steen A, Covasa M. Gut microbiota and complications of type-2 diabetes[J]. Nutrients, 2021, 14(1): 166. DOI: 10.3390/nu14010166.
- 6 Ballan R, Saad SMI. Characteristics of the gut microbiota and potential effects of probiotic supplements in individuals with type 2 diabetes mellitus[J]. Foods, 2021,

- 10(11): 2528. DOI: 10.3390/foods10112528.
- 7 Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011,343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
  - 8 Asemi Z, Zare Z, Shakeri H, et al. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes[J]. *Ann Nutr Metab*, 2013, 63(1–2): 1–9. DOI: 10.1159/000349922.
  - 9 Chaiyasut C, Sivamaruthi BS, Kesika P, et al. Synbiotic supplementation improves obesity index and metabolic biomarkers in Thai obese adults: a randomized clinical trial[J]. *Foods*, 2021, 10(7): 1580. DOI: 10.3390/foods10071580.
  - 10 Ebrahimi ZS, Nasli-Esfahani E, Nadjarzade A, et al. Effect of symbiotic supplementation on glycemic control, lipid profiles and microalbuminuria in patients with non-obese type 2 diabetes: a randomized, double-blind, clinical trial[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2017, 16: 23. DOI: 10.1186/s40200-017-0304-8.
  - 11 Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, et al. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients[J]. *Nutrition*, 2012, 28(5): 539–543. DOI: 10.1016/j.nut.2011.08.013.
  - 12 Feizollahzadeh S, Ghiasvand R, Rezaei A, et al. Effect of probiotic soy milk on serum levels of adiponectin, inflammatory mediators, lipid profile, and fasting blood glucose among patients with type II diabetes mellitus[J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2017, 9(1): 41–47. DOI: 10.1007/s12602-016-9233-y.
  - 13 Firouzi S, Majid HA, Ismail A, et al. Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial[J]. *Eur J Nutr*, 2017, 56(4): 1535–1550. DOI: 10.1007/s00394-016-1199-8.
  - 14 Hosseinzadeh P, Javanbakht MH, Mostafavi SA, et al. Brewer's yeast improves glycemic indices in type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Prev Med*, 2013, 4(10): 1131–1138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24319552/>.
  - 15 Hove KD, Brøns C, Færch K, et al. Effects of 12 weeks of treatment with fermented milk on blood pressure, glucose metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: a randomised double-blind placebo-controlled study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(1): 11–20. DOI: 10.1530/EJE-14-0554.
  - 16 Jiang H, Zhang Y, Xu D, et al. Probiotics ameliorates glycemic control of patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical study[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(4): e23650. DOI: 10.1002/jcla.23650.
  - 17 Kanazawa A, Aida M, Yoshida Y, et al. Effects of synbiotic supplementation on chronic inflammation and the gut microbiota in obese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled study[J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 558. DOI: 10.3390/nu13020558.
  - 18 Khalili L, Alipour B, Asghari Jafar-Abadi M, et al. The effects of lactobacillus casei on glycemic response, serum sirtuin1 and fetuin-a levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial[J]. *Iran Biomed J*, 2019, 23(1): 68–77. DOI: 10.29252/23.1.68.
  - 19 Kobylak N, Falalyeyeva T, Mykhalchyshyn G, et al. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: randomized clinical trial[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(5): 617–624. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.04.015.
  - 20 Madempudi RS, Ahire JJ, Neelamraju J, et al. Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus: a double blind, randomized, placebo controlled study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(11): e0225168. DOI: 10.1371/journal.pone.0225168.
  - 21 Mazloom Z, Yousefinejad A, Dabbaghmanesh MH. Effect of probiotics on lipid profile, glycemic control, insulin action, oxidative stress, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: a clinical trial[J]. *Iran J Med Sci*, 2013, 38(1): 38–43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23645956/>.
  - 22 Mobini R, Tremaroli V, Ståhlman M, et al. Metabolic effects of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(4): 579–589. DOI: 10.1111/dom.12861.
  - 23 Mohamadshahi M, Veissi M, Haidari F, et al. Effects of probiotic yogurt consumption on inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes[J]. *Bioimpacts*, 2014, 4(2): 83–88. DOI: 10.5681/bi.2014.007.
  - 24 Ostadrahimi A, Taghizadeh A, Mobasseri M, et al. Effect

- of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial[J]. *Iran J Public Health*, 2015, 44(2): 228–237. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905057/>.
- 25 Razmpoosh E, Javadi A, Ejtahed HS, et al. The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: a randomized placebo controlled trial[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1): 175–182. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.08.008.
- 26 Sabico S, Al-Mashharawi A, Al-Daghri NM, et al. Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(4): 1561–1569. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.009.
- 27 Sato J, Kanazawa A, Azuma K, et al. Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12115. DOI: 10.1038/s41598-017-12535-9.
- 28 Shakeri H, Hadaegh H, Abedi F, et al. Consumption of synbiotic bread decreases triacylglycerol and VLDL levels while increasing HDL levels in serum from patients with type-2 diabetes[J]. *Lipids*, 2014, 49(7): 695–701. DOI: 10.1007/s11745-014-3901-z.
- 29 Tajabadi-Ebrahimi M, Sharifi N, Farrokhian A, et al. A randomized controlled clinical trial investigating the effect of synbiotic administration on markers of insulin metabolism and lipid profiles in overweight type 2 diabetic patients with coronary heart disease[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2017, 125(1): 21–27. DOI: 10.1055/s-0042-105441.
- 30 Tajadadi-Ebrahimi M, Bahmani F, Shakeri H, et al. Effects of daily consumption of synbiotic bread on insulin metabolism and serum high-sensitivity C-reactive protein among diabetic patients: a double-blind, randomized, controlled clinical trial[J]. *Ann Nutr Metab*, 2014, 65(1): 34–41. DOI: 10.1159/000365153.
- 31 Toejing P, Khampithum N, Sirilun S, et al. Influence of lactobacillus paracasei HII01 supplementation on glycemia and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes: a randomized clinical trial[J]. *Foods*, 2021, 10(7): 1455. DOI: 10.3390/foods10071455.
- 32 Tonucci LB, Olbrich Dos Santos KM, Licursi de Oliveira L, et al. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(1): 85–92. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.11.011.
- 33 冯罡, 仲威振, 赵洁, 等. 益生菌对 2 型糖尿病患者恒定自然杀伤 T 细胞、血糖指标、炎症因子及肠道菌群的影响[J]. *中国药业*, 2022, 31(2): 50–54. [Feng G, Zhong WZ, Zhao J, et al. Effect of probiotics on invariant natural killer T cells, glycemic indexes, inflammatory factors and intestinal flora in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *China Pharmaceuticals*, 2022, 31(2): 50–54.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2022.02.013.
- 34 蒋岚, 陈果, 高陈林, 等. 益生菌对 T2DM 患者肠道菌群和脂联素的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(11): 84–87. [Jiang L, Chen G, Gao CL, et al. Curative efficacy of probiotics on intestinal microflora and adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2018, 28(11): 84–87.] DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.011.016.
- 35 李丽, 梁新政, 祝开思, 等. 益生菌对超重糖尿病患者糖脂代谢及氧化应激水平的影响[J]. *中国临床保健杂志*, 2017, 20(5): 547–550. [Li L, Liang XZ, Zhu KS, et al. Effects of probiotics on glucose and lipid metabolism and oxidative stress in overweight patients with diabetes[J]. *Chinese Journal of Clinical Healthcare*, 2017, 20(5): 547–550.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2017.05.019.
- 36 郑雪萍, 彭永挑, 连铭锋, 等. 益生菌制剂对 2 型糖尿病患者的疗效及其对其肠道菌群的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(6): 705–709, 715. [Zheng XP, Peng YT, Lian MF, et al. Effect of probiotic preparation in patients with type 2 diabetes and its influence on intestinal microflora[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2020, 32(6): 705–709, 715.] DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202006019.
- 37 朱建丰, 徐英. 益生菌对老年 2 型糖尿病患者的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(11): 1299–1303. [Zhu JF, Xu Y. Effects of probiotics on elderly patients with type 2 diabetes[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2021, 33(11): 1299–1303.] DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202111012.
- 38 de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, et al. Gut microbiome and health: mechanistic insights[J]. *Gut*, 2022, 71(5): 1020–

10320. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326789.
- 39 Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, et al. Gut microbes and health[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2021, 44(7): 519–535. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2021.01.009.
- 40 Lau WL, Tran T, Rhee CM, et al. Diabetes and the gut microbiome[J]. *Semin Nephrol*, 2021, 41(2): 104–113. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2021.03.005.
- 41 Zhai L, Wu J, Lam YY, et al. Gut-microbial metabolites, probiotics and their roles in type 2 diabetes[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12846. DOI:10.3390/ijms222312846.
- 42 Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, et al. How probiotics affect the microbiota[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 9: 454. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00454.
- 43 Bianchi F, Duque ALRF, Saad SMI, et al. Gut microbiome approaches to treat obesity in humans[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(3): 1081–1094. DOI: 10.1007/s00253-018-9570-8.
- 44 Salazar J, Angarita L, Morillo V, et al. Microbiota and diabetes mellitus: role of lipid mediators[J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 3039. DOI: 10.3390/nu12103039.
- 45 Kim YA, Keogh JB, Clifton PM. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity[J]. *Nutr Res Rev*, 2018, 31(1): 35–51. DOI: 10.1017/S095442241700018X.
- 46 Aoki R, Kamikado K, Suda W, et al. A proliferative probiotic *Bifidobacterium* strain in the gut ameliorates progression of metabolic disorders via microbiota modulation and acetate elevation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43522. DOI: 10.1038/srep43522.
- 47 Wang Y, Dilidaxi D, Wu Y, et al. Composite probiotics alleviate type 2 diabetes by regulating intestinal microbiota and inducing GLP-1 secretion in db/db mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109914. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.109914.
- 48 Tang Q, Li X, Song P, et al. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future[J]. *Drug Discov Ther*, 2015, 9(6): 380–385. DOI: 10.5582/ddt.2015.01207.
- 49 Peters BA, Shapiro JA, Church TR, et al. A taxonomic signature of obesity in a large study of American adults[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9749. DOI: 10.1038/s41598-018-28126-1.
- 50 Singer-Englar T, Barlow G, Mathur R. Obesity, diabetes, and the gut microbiome: an updated review[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13(1): 3–15. DOI: 10.1080/17474124.2019.1543023.
- 51 Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: metabolism and perspective in obesity[J]. *Gut Microbes*, 2018, 9(4): 308–325. DOI: 10.1080/19490976.2018.1465157.
- 52 Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, et al. Gut microbiota and obesity: a role for probiotics[J]. *Nutrients*, 2019, 11(11): 2690. DOI: 10.3390/nu11112690.
- 53 朱丽丽, 薛静, 王振, 等. 益生菌制剂治疗 2 型糖尿病临床疗效的 Meta 分析 [J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(2): 141–145. [Zhu LL, Xue J, Wang Z, et al. Clinical efficacy of probiotics in treatment of type 2 diabetes: a meta analysis[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2019, 31(2): 141–145.] DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201902004.

收稿日期: 2022 年 05 月 24 日 修回日期: 2022 年 08 月 19 日