益生菌治疗非酒精性脂肪性肝病有效性及安全性的Meta分析Δ

卢芬萍[1,2*]，邢光艳[1,2]，胡世平[1#]（1.北京中医药大学深圳医院，广东 深圳 518172；2.北京中医药大学，北京 100029）

中图分类号 R975+.5；R575.1　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408（2024）13-1643-08
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.13.17

摘　要　目的 系统评价益生菌制剂治疗非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）的有效性及安全性。**方法** 计算机检索中国知网、万方数据、维普网、SinoMed、PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane图书馆数据库，收集已发表的使用益生菌制剂（治疗组）对比安慰剂或健康生活方式（对照组）治疗NAFLD的随机对照试验（RCT），检索时限为建库起至2023年10月10日。采用Cochrane系统评价员手册5.1.0、GRADE工具对纳入文献进行质量评价和评级，RevMan 5.4、Stata 17.0软件进行Meta分析、Egger's检验。**结果** 共纳入24项RCT（1 391例NAFLD患者）。Meta分析结果显示，与对照组相比，治疗组患者丙氨酸转氨酶[MD＝－6.29，95%CI（－9.35，－3.22），P＜0.000 1]、天冬氨酸转氨酶[MD＝－4.89，95%CI（－7.55，－2.23），P＝0.000 3]、γ-谷氨酰转移酶[MD＝－4.87，95%CI（－6.54，－3.20），P＜0.000 01]水平，肝脏硬度值[MD＝－0.36，95%CI（－0.48，－0.24），P＜0.000 01]，甘油三酯[MD＝－0.22，95%CI（－0.27，－0.16），P＜0.000 01]、总胆固醇[MD＝－0.34，95%CI（－0.44，－0.25），P＜0.000 01]和稳态模型评估的胰岛素抵抗[MD＝－0.38，95%CI（－0.63，－0.13），P＝0.003]水平均显著降低；但肿瘤坏死因子α[MD＝－0.41，95%CI（－1.29，0.48），P＝0.37]、白细胞介素6[MD＝0.39，95%CI（－0.10，0.88），P＝0.12]、超敏C反应白蛋白[MD＝－0.30，95%CI（－0.85，0.25），P＝0.28]、高密度脂蛋白胆固醇[MD＝0.03，95%CI（－0.01，0.06），P＝0.10]、低密度脂蛋白胆固醇[MD＝－0.10，95%CI（－0.27，0.07），P＝0.23]水平和身体质量指数[MD＝0.07，95%CI（－0.26，0.40），P＝0.68]的差异无统计学意义。按照干预措施不同进行亚组分析，合生元组γ-谷氨酰转移酶水平、肝脏硬度值、稳态模型评估的胰岛素抵抗水平与对照组相比无明显改善，其余结果与上述一致。Egger's检验结果显示均无发表偏倚的存在。**结论** 使用益生菌疗法对NAFLD患者的肝功能指标、肝脏硬度值、血脂水平、胰岛素抵抗水平具有良好的调节作用。

关键词 益生菌；非酒精性脂肪性肝病；安全性；有效性；Meta分析

Efficacy and safety of probiotics in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis

LU Fenping[1,2], XING Guangyan[1,2], HU Shiping[1] (1. Shenzhen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Guangdong Shenzhen 518172, China; 2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To systematically evaluate the efficacy and safety of probiotics in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **METHODS** Retrieved from CNKI, Wanfang data, VIP, SinoMed, PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane library databases, the published randomized controlled trials (RCTs) about probiotics (treatment group) versus placebo or healthy lifestyle (control group) in the treatment of NAFLD were collected from the inception to Oct. 10th, 2023. The quality of the included literature was evaluated and rated by Cochrane system evaluator manual 5.1.0 and GRADE tools. Meta-analysis and Egger's test were carried out by using RevMan 5.4 and Stata 17.0 software. **RESULTS** Overall 24 RCTs were included in this study, involving 1 391 patients with NAFLD. Meta-analysis showed that compared with control group, the levels of alanine aminotransferase [MD＝－6.29, 95%CI (－9.35, －3.22), P＜0.000 1], aspartate aminotransferase [MD＝－4.89, 95%CI (－7.55, －2.23), P＝0.000 3] and γ-glutamyl transferase [MD＝－4.87, 95%CI (－6.54, －3.20), P＜0.000 01], the liver stiffness measurement [MD＝－0.36, 95%CI (－0.48, －0.24), P＜0.000 01], the levels of triglycerides [MD＝－0.22, 95%CI (－0.27, －0.16), P＜0.000 01], total cholesterol [MD＝－0.34, 95%CI (－0.44, －0.25), P＜0.000 01] and insulin resistance assessed by homeostasis model [MD＝－0.38, 95%CI (－0.63, －0.13), P＝0.003] were all significantly decreased in the treatment group. However, there was no statistically significant difference of probiotics therapy in the levels of tumor necrosis factor-α [MD＝－0.41, 95%CI (－1.29, 0.48), P＝0.37], interleukin-6 [MD＝0.39, 95%CI (－0.10, 0.88), P＝0.12], high-sensitivity C-reactive protein [MD＝－0.30, 95%CI (－0.85, 0.25), P＝0.28], high-density lipoprotein cholesterol [MD＝0.03, 95%CI (－0.01, 0.06), P＝0.10] and low-density

Δ**基金项目** 国家自然科学基金面上项目（No.81973733）；深圳市龙岗区科技创新局扶持项目（No.LGKCYLWS2022006）；深圳市龙岗区经济与科技发展专项资金项目（No.LGKCYLWS2021000015）

＊**第一作者** 主治医师，博士研究生。研究方向：中医药防治慢性肝病。E-mail：m15850790693@163.com

＃**通信作者** 主任医师，教授，博士生导师，博士。研究方向：中医药防治慢性肝病。E-mail：z13992030190@163.com

lipoprotein cholesterol [MD=−0.10, 95%CI (−0.27, 0.07), P=0.23] and body mass index [MD=0.07, 95%CI (−0.26, 0.40), P=0.68]. Subgroup analysis based on different intervention measures showed that the levels of γ-glutamyl transferase, liver stiffness measurement, and homeostatic model assessment of insulin resistance in the synbiotic group were not significantly improved compared to the control group, with consistent results for the remaining outcomes. Egger's test results showed no publication bias. **CONCLUSIONS** The probiotic therapy can regulate liver function indexes, liver stiffness measurement and insulin resistance levels in patients with NAFLD well.

KEYWORDS probiotics; nonalcoholic fatty liver disease; safety; efficacy; meta-analysis

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease,NAFLD)是一种慢性肝病,以超过5%的肝细胞出现脂肪蓄积和变性为主要病理特征[1]。其初期症状不甚明显,若未得到及时干预,不仅可演变为非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化及肝癌,还可以导致心脑血管疾病、代谢相关性疾病等的高发[2]。相关流行病学研究发现,NAFLD的患病率从25.3%(1990−2006年)增加到38.2%(2016−2019年),近30年来NAFLD患病率增加了近50.4%,并且与代谢相关性疾病(肥胖、2型糖尿病、高血压等)的流行率趋于一致[3]。

NAFLD发病机制复杂,受多种因素影响,如遗传变异、脂质代谢失调、氧化应激、内质网应激、线粒体功能障碍、脂肪毒性和肠道屏障功能障碍等[4]。近几年,越来越多的动物实验及临床研究发现肠道菌群在调节宿主代谢方面起着重要作用,其中肠道菌群的失衡与NAFLD的发生发展密切相关[5]。前期研究发现,与健康对照组相比,NAFLD患者的肠道通透性明显增加[6]。肠道通透性是肠黏膜屏障功能的重要指标,通透性增加会导致肠道内细菌和其代谢产物(例如内毒素)通过肠道黏膜进入血液循环系统(这种现象被称为肠道转位);当细菌和内毒素进入血液循环后,进一步引发免疫反应,激活Toll样受体4(toll-like receptor 4,TLR4)等炎症因子及炎症通路,促进NAFLD的发展[7]。由此可见,针对肠道微生物群的治疗药物可能是有益的。目前,微生物靶向治疗已成为预防和治疗NAFLD的新策略,如益生菌、益生元和粪便移植等可通过纠正肠道微生物群维持肠道稳态,逆转微生物生态失调,增强肠道屏障,减少与NAFLD相关的生物标志物[8−9]。然而,益生菌制剂治疗NAFLD的疗效及安全性在临床上仍然存在争议。故本研究系统回顾了近10年来国内外益生菌、益生元或合生元治疗NAFLD的相关文献,探讨益生菌对NAFLD患者肝功能、肝脏硬度、肝细胞脂肪变性、血脂水平、胰岛素抵抗水平及炎症因子水平、身体质量指数(body mass index,BMI)等结局指标的影响,以期为NAFLD的临床治疗提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

纳入的文献类型为公开发表的临床随机对照试验(randomized controlled trial,RCT);语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象

纳入的患者均经过影像学检查(磁共振成像、超声诊断、电子计算机断层扫描、肝脏弹性纤维等)或组织学检查等证实为NAFLD;年龄≥18岁;BMI≥25 kg/m^2;患者性别、种族、地域、病程等不限。

1.1.3 干预措施

治疗组采用益生菌、益生元或合生元治疗,对照组采用安慰剂或健康生活方式治疗。

1.1.4 结局指标

主要结局指标包括:(1)肝功能指标——丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)、γ-谷氨酰转移酶(γ-glutamyl transferase,GGT)水平;(2)肝脏硬度值(liver stiffness measurement,LSM)。次要结局指标包括:(1)血脂水平——甘油三酯(triglycerides,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)水平;(2)稳态模型评估的胰岛素抵抗(homeostatic model assessment of insulin resistance,HOMA-IR)水平;(3)炎症因子——肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、白细胞介素6(interleukin-6,IL-6)、超敏C反应白蛋白(high-sensitivity C-reactive protein,hs-CRP)水平;(4)BMI;(5)脂肪变性分级。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准包括:(1)由其他原因引起的肝脂肪变性或脂肪纤维化,包括自身免疫性肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、肝脏恶性肿瘤和遗传性肝病等;(2)不能完全获得结局指标(例如一些结果指标没有使用均值和方差进行报告或者数据有误);(3)重复发表的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索中国知网、万方数据、维普网、SinoMed、PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane图书馆数据库，同时检索Google、百度学术，为避免遗漏，同步检索纳入文献的参考文献。中文数据库：疾病的主题词为非酒精性脂肪性肝病，自由词为非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、脂肪肝、脂肪性肝病；干预措施主题词为益生菌，自由词为双歧杆菌、培菲康、乳酸菌、益生元、合生元、肠道菌群。英文数据库：疾病主题词为non-alcoholic fatty liver disease，自由词为NAFLD、NASH、liver-non-alcoholic fatty、non alcoholic fatty liver disease、nonalcoholic steatohepatitis、hepatic steatosis 、steatohepatitis nonalcoholic；干预措施主题词为probiotics，自由词为 prebiotics、synbiotics、nutritional supplementation、yogurt。自由词之间及自由词和主题词之间通过OR连接，疾病主题词和干预措施主题词之间通过AND连接。检索时限均为各数据库建库起至2023年10月10日。此外，对系统评价、相关综述的参考文献进行手动检索。

1.3 文献筛选与资料提取

两名研究人员分别根据纳入和排除标准，对文献标题和摘要进行初步阅读，剔除不符合标准的文献。进一步阅读全文，最终选择适合纳入的研究。并运用NoteExpress软件进行文献管理，建立Excel表格提取文献数据。若在筛选过程中有任何分歧，则由第三方研究人员进行评估，并通过协商解决。提取的数据包括作者、发表时间、地区、患者年龄、性别、病例数、干预措施、干预持续时间、结局指标。

1.4 文献质量评价及评级

根据Cochrane系统评价手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具评估纳入文献质量，评价条目包括随机序列的产生、分配隐藏的实施、受试者和研究者盲法、结果评价盲法、数据完整性、选择性报告结局、其他偏倚；每个条目均分为高风险、低风险和不清楚进行判定[10]。根据推荐的分级、评估、制定与评价（Grading of Recommendations，Assessment，Development and Evaluations，GRADE）系统评价证据质量，采用GRADE 3.2软件，从研究的局限性、结果不确定、间接证据、不一致性、偏倚报告5个方面，将证据质量分为高质量、中质量、低质量和极低质量4个级别。

1.5 统计学方法

应用RevMan 5.4软件进行Meta分析。二分类变量用相对危险度（RR）及其95%可信区间（CI）表示，连续性变量用均数差（MD）及其95% CI区间表示。以I^2量化各研究间的异质性。若各研究结果之间无统计学异质性（$P>0.10$或$I^2<50\%$），采用固定效应模型；若各研究结果之间存在统计学异质性（$P\leq0.10$，$I^2>50\%$），采用随机效应模型分析。异质性过高则进行敏感性分析；若结局指标纳入文献超过10篇，采用Stata 17.0软件进行Egger's检验，分析其潜在的偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入文献基本特征

初步检索出相关文献691篇，查重后剩余375篇；通过阅读标题、摘要，排除综述类、实验类、会议论文类的文献后剩余190篇；通过阅读全文，遵循纳入与排除标准，最终纳入文献24篇[11—34]，研究对象共计1 391例，其中试验组695例，对照组696例。有6篇文章明确提出排除糖尿病患者[16,18,23,25,27—28]；有3篇文献明确纳入患者中有糖尿病患者占比[12—14]；有2篇文献明确纳入NAFLD患者伴有2型糖尿病[19—20]；有7篇文献明确排除服用糖脂类代谢药物的患者[11,13,15,25—28]，其中1篇提出必要时给予保肝治疗[15]，4篇文献排除服用保肝类药物者[25—28]。文献筛选流程见图1，纳入文献的基本特征详见表1。

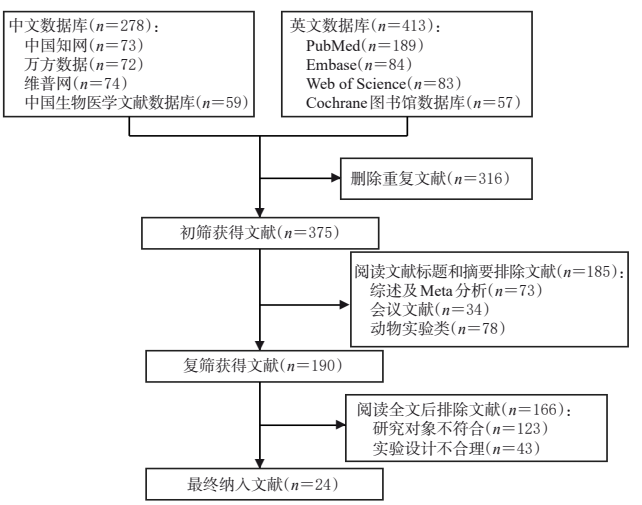


图1 文献筛选流程图

2.2 文献质量评价和评级

2.2.1 文献的质量评价

23项研究均描述了随机序列的产生[11—26,28—34]；1项研究未提到随机方法，只提到“随机”，评为“不清楚”[27]。1项研究分配隐藏不清楚[27]。1项研究描述为开放，评为“高风险”[21]。2项研究未提到是否采用盲法，评为“不清楚”[26—27]。24项研究均无选择性报道结局。结果见图2、图3。

2.2.2 文献的质量评级

评级结果显示，益生菌制剂治疗NAFLD相关结局指标中GGT、TG、TC水平和LSM的证据质量评级为高质量；ALT、AST、HDL-C、HOMA-IR、IL-6水平的证据质量评级为中等质量；BMI和LDL-C、hs-CRP、TNF-α水平为低质量，结果见表2。

表1　纳入文献基本特征

纳入研究	国家	纳入病例数	性别(男/女)		年龄($\bar{x}\pm s$)/岁		诊断标准	治疗方案		疗程/月	结局指标
		治疗组/对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组		治疗组	对照组		
Ayob 2023[11]	马来西亚	18/22	12/6	17/5	55.00±11.07	49.95±14.05	超声诊断	益生菌	安慰剂	6	①②③⑥⑦⑪⑭
Chong 2021[12]	英国	19/16	15/4	13/3	57.00±8.00	58.00±7.00	肝脏活检或超声诊断	益生菌	安慰剂	2～3	①②⑥⑦⑧⑨⑬
Mohamad 2021[13]	马来西亚	17/22	11/6	17/5	54.70±10.19	52.47±16.73	超声诊断	益生菌	安慰剂	6	①②③⑤⑥⑦⑭
Scorletti 2020[14]	英国	45/44	27/17	31/14	50.2±12.4	51.6±13.1	核磁诊断	合生元	安慰剂	10～14	①②③⑥⑦⑧⑨⑭
Cai 2020[15]	中国	70/70	46/24	39/31	46.13±12.72	49.62±9.08	超声诊断	益生菌+饮食、运动	饮食、运动	3	①②③⑥⑦⑧⑨⑩
Behrouz 2020[16]	伊朗	30/30	22/8	21/9	38.46±7.11	38.43±10.09	超声诊断	益生菌	安慰剂	3	①②③⑥⑦⑧⑨⑬
Ahn 2019[17]	韩国	30/35	15/15	18/17	41.7±12.49	44.71±13.31	核磁诊断	益生菌	安慰剂	3	①②⑤⑥⑦⑩⑪⑭
Duseja 2019[18]	印度	19/20	13/6	15/5	38.00±10.00	33.00±6.00	肝脏活检	益生菌	安慰剂	12	①②④⑩⑫
Kobyliak 2018[19]	乌克兰	30/28	未提及	未提及	53.4±9.55	57.29±10.45	超声诊断	益生菌	安慰剂	2	⑤
Kobyliak 2018[20]	乌克兰	26/22	未提及	未提及	53.23±10.09	57.38±9.92	超声诊断	合生元	安慰剂	2	⑤
Bakhshimoghaddam 2018[21]	伊朗	34/34	17/17	17/17	38.80±9.00	41.10±8.50	超声诊断	合生元	健康生活方式	6	④
Asgharian 2016[22]	伊朗	38/36	5/33	12/22	46.57±1.70	47.78±1.70	超声诊断	合生元	安慰剂	2	①②④⑬⑭
Ekhlasi 2016[23]	伊朗	15/15	未提及	未提及	未提及	未提及	超声诊断	合生元	安慰剂	2	①②⑥⑦⑧⑨⑭
Nabavi 2014[24]	伊朗	36/36	18/18	17/19	44.05±8.14	42.75±8.72	超声诊断	益生菌	安慰剂	2	④⑨⑭
Aller 2011[25]	西班牙	14/14	10/4	10/4	49.40±10.9	44.30±15.10	肝脏活检	益生菌	安慰剂	3	①②③⑥⑦⑩⑪⑭
姜艳艳 2020[26]	中国	36/36	22/14	20/16	51.84±10.46	51.56±14.83	具体不详	益生菌	健康生活方式	3	①②⑥⑦
郑丹 2018[27]	中国	47/50	26/21	28/22	46.20±10.80	47.40±11.5	具体不详	益生菌	健康生活方式	3	③⑤⑥⑦
赵庆卫 2016[28]	中国	33/30	20/13	18/12	44.05±11.06	43.13±9.57	核磁诊断	益生菌	安慰剂	6	①②③⑥⑦⑭
Javadi 2018[29]	伊朗	20/19	17/3	13/6	43.90±9.02	42.20±9.11	超声诊断	益生菌	安慰剂	3	①②⑬⑭
Malaguarnera 2012[30]	意大利	34/32	18/16	15/17	46.90±5.40	46.70±5.70	肝脏活检	合生元	安慰剂	6	①②⑥⑦⑧⑨⑩⑬⑭
Barcelos 2022[31]	巴西	23/23	12/11	15/8	51.70±11.90	51.70±11.40	肝脏活检	益生菌	安慰剂	6	①②③⑥⑦⑧⑨⑭
Escouto 2023[32]	巴西	23/25	20/3	18/7	49.1±21.5	52.00±19.00	活检	益生菌	安慰剂	6	①②⑧⑨⑩⑬⑭
Abdel 2017[33]	埃及	15/15	9/6	8/7	44.20±5.51	44.33±5.62	活检	益生菌	安慰剂	1	①②
Abhari 2020[34]	伊朗	23/22	14/9	11/11	47.70±11.40	46.70±12.40	超声诊断	合生元	安慰剂	3	①②③⑥⑦⑧⑨⑬⑭

①ALT水平；②AST水平；③GGT水平；④肝脏脂肪变性等级；⑤LSM；⑥TC水平；⑦TG水平；⑧HDL-C水平；⑨LDL-C水平；⑩HOMA-IR水平；⑪TNF-α水平；⑫IL-6水平；⑬hs-CRP水平；⑭BMI。

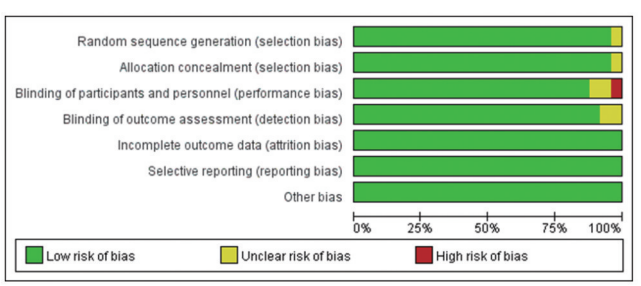


图2　偏倚风险

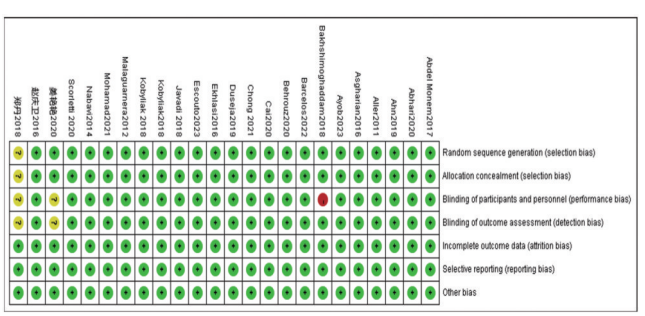


图3　偏倚风险总图

表2　GRADE证据等级评价结果

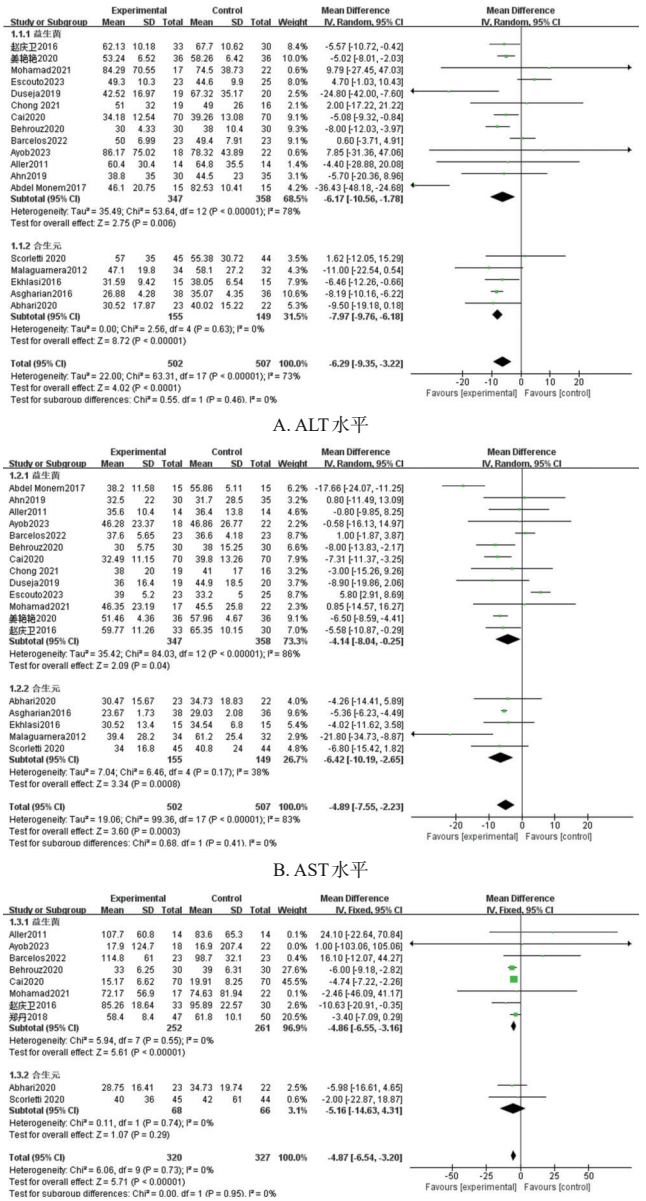
结局指标	纳入研究/项	证据质量评价					证据质量
		发表偏倚	不精确性	局限性	不一致性	间接性	
ALT水平	18				−1		中等
AST水平	18				−1		中等
GGT水平	10						高
LSM	4						高
TG水平	15						高
TC水平	15						高
HDL-C水平	9		−1				中等
LDL-C水平	9		−1		−1		低
HOMA-IR水平	10				−1		中等
hs-CRP水平	8		−1		−1		低
IL-6水平	4		−1				中等
TNF-α水平	6		−1		−1		低
BMI	14		−1		−1		低

2.3　Meta分析

2.3.1　肝功能指标

18项研究（包含患者1 009名）报道了ALT、AST的表达水平[11－18,22－23,25－26,28,30－34]，各研究间存在统计学异质性（$P<0.000\ 01$，$I^2=73\%$；$P<0.000\ 01$，$I^2=83\%$），采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示，与对照组相比，治疗组ALT[MD＝－6.29，95%CI（－9.35，－3.22），$P<0.000\ 1$]、AST[MD＝－4.89，95%CI（－7.55，－2.23），$P=0.000\ 3$]表达水平显著降低。10项研究（包含患者647名）报道了GGT水平[11,13－16,25,27－28,31,34]。各研究间无统计学异质性（$P=0.73$，$I^2=0$），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，与对照组相比，治疗组GGT水平显著降低[MD＝－4.87，95%CI（－6.54，－3.20），$P<0.000\ 01$]。

按照干预措施不同进行亚组分析，结果显示，与对照组相比，益生菌组ALT、AST、GGT水平显著降低；合生元组ALT、AST水平显著降低，GGT水平无明显改善。结果见图4。



A. ALT水平

B. AST水平

C. GGT水平

图4　肝功能指标的Meta分析森林图

2.3.2　LSM

5项研究（患者309名）报道了LSM[13,17,19-20,27]。各研究间无统计学异质性（$P=0.89$，$I^2=0$），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，与对照组相比，治疗组LSM显著降低[MD=-0.36，95%CI（-0.48，-0.24），$P<0.000\ 01$]。

按照干预措施不同进行亚组分析，结果显示，与对照组相比，益生菌对LSM具有显著降低作用，但合生元组无显著改善。结果见图5。

2.3.3　血脂指标

15项研究（包含患者915名）分别报道了TG、TC的水平[11-17,23,25-28,30-31,34]。各研究间无统计学异质性（$P=0.91$，$I^2=0$；$P=0.32$，$I^2=12\%$），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，治疗组TG、TC水平较对照组显著降低[MD=-0.22，95%CI（-0.27，-0.16），$P<0.000\ 01$；MD=-0.34，95%CI（-0.44，-0.25），$P<0.000\ 01$]。

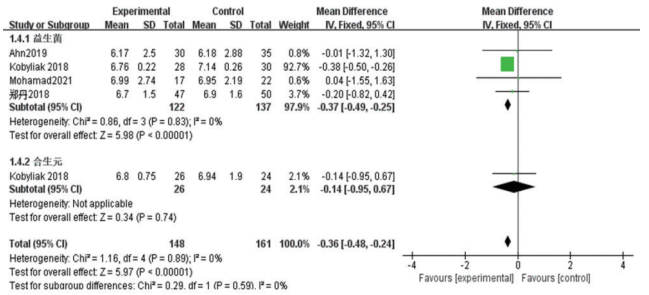


图5　LSM的Meta分析森林图

9项研究（包含患者559名）报道了HDL-C、LDL-C的水平[12,14-16,23,30-32,34]。HDL-C水平各研究间无统计学异质性（$P=0.69$，$I^2=0$），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，与对照组相比，治疗组HDL-C水平无明显改善[MD=0.03，95%CI（-0.01，0.06），$P=0.10$]。LDL-C水平各研究间存在异质性（$P<0.000\ 01$，$I^2=79\%$），采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示，与对照组相比，治疗组LDL-C水平无明显改善[MD=-0.10，95%CI（-0.27，0.07），$P=0.23$]。

按照干预措施不同进行亚组分析，结果显示，与对照组相比，益生菌组、合生元组TG、TC水平均显著降低，但HDL-C、LDL-C水平无明显改善。

2.3.4　HOMA-IR水平

10项研究（包含患者370名）报道了患者HOMA-IR水平[12,15,17,23-25,30-32,34]，各研究间存在统计学异质性（$P=0.003$，$I^2=64\%$），采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示，与对照组相比，治疗组HOMA-IR水平显著降低[MD=-0.38，95%CI（-0.63，-0.13），$P=0.003$]。

按照干预措施不同进行亚组分析，结果显示，与对照组相比，益生菌组HOMA-IR水平显著降低，但合生元组HOMA-IR水平无明显改善。

2.3.5　炎症因子指标

6项研究（包含患者259名）报道了患者炎症因子TNF-α水平[11,17-18,25,29,32]，各研究存在统计学异质性（$P=0.02$，$I^2=73\%$），采用随机效应模型进行Meta分析，结果显示，治疗组和对照组比较，TNF-α水平差异无统计学意义[MD=-0.41，95%CI（-1.29，0.48），$P=0.37$]。

4项研究（包含患者166名）报道了患者炎症因子IL-6水平[17-18,25,29]。各研究间无统计学异质性（$P=0.93$，$I^2=0$），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，治疗组和对照组比较，IL-6水平差异无统计学意义[MD=0.39，95%CI（-0.10，0.88），$P=0.12$]。

7项研究（共包含患者415名）报道了患者hs-CRP水平[12,16,22,29-30,32,34]，各研究间存在统计学异质性（$P=$

0.000 3，I^2=74%），采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示，治疗组和对照组比较，hs-CRP水平差异无统计学意义[MD=−0.30，95%CI（−0.85，0.25），P=0.28]。根据干预措施不同进行亚组分析，结果显示，与对照组相比，益生菌组、合生元组患者hs-CRP水平差异均无统计学意义[MD=−0.26，95%CI（−0.62，0.09），P=0.14；MD=−0.30，95%CI（−0.85，0.25），P=0.28]。

2.3.6　BMI

14项研究（共包含患者728名）报道了患者BMI[11,13−14,17,22−25,28−32,34]。各研究间异质性较小（P=0.06，I^2=41%），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，治疗组与对照组相比，患者BMI差异无统计学意义[MD=0.07，95%CI（−0.26，0.40），P=0.68]。根据干预措施不同进行亚组分析，结果显示，与对照组相比，益生菌组[MD=−0.18，95%CI（−0.65，0.28），P=0.44]、合生元组[MD=0.07，95%CI（−0.26，0.40），P=0.60]的BMI差异无统计学意义。

2.3.7　肝脂肪变性

4项研究（共包含患者229名）报道了肝脏脂肪变性[18,21−22,24]。2项研究干预措施为益生菌，结果显示，与对照组相比，益生菌对肝脂肪变性无明显改善作用[18,24]。2项研究干预措施为合生元，结果显示，与对照组相比，合生元对肝脂肪变性程度具有显著改善作用[21−22]。

2.3.8　安全性

6项研究报告了益生菌治疗的不良反应[12,14,18−20,27]，主要表现为肠胀气、腹泻、恶心，症状较轻，未发生重大不良反应，对研究结果尚未造成影响。

2.4　敏感性分析

以ALT为指标，逐一剔除纳入研究后，结果显示，其余研究的合并效应量均在95%CI内，未发生明显改变，提示该研究结果较为稳健和可靠。结果见图6。

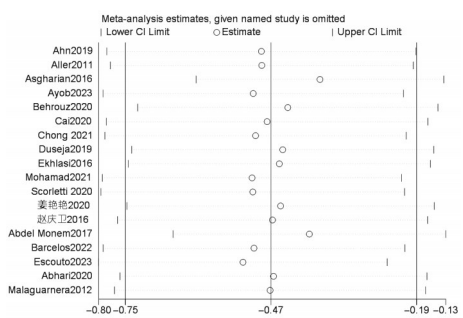


图6　敏感性分析（ALT）

2.5　发表偏倚分析

Egger's检验结果显示，ALT（P=0.460）、AST（P=0.875）、TG（P=0.283）、TC（P=0.864）、BMI（P=0.839）均大于0.05，提示无显著发表偏倚。

3　讨论

益生菌被定义为“活的微器官共生体，足够数量时会对机体产生有益的健康作用”[35]。益生元则是一种可以被肠道有益菌群利用的非消化性碳水化合物；合生元是二者的混合制剂，能够促进肠道菌群的有益生长[5]。相关研究表明，益生菌制剂可通过调节肠道菌群和抗菌因子的产生、改变肠道上皮细胞的通透性和功能、改善内毒素血症、抑制炎症、调节免疫系统等途径调控NAFLD的发生发展[36]。前期多项临床研究发现，不同的益生菌制剂在不同的干预疗程和干预剂量下对结果会产生不同的影响。本研究采用Meta分析方法，共纳入24项研究，其中17项为益生菌，7项为合生元，系统综述益生菌制剂治疗NAFLD的疗效和安全性。

研究结果提示，益生菌制剂对NAFLD患者ALT、AST、GGT、TC、TG、HOMR-IR水平及LSM值均具有明显改善作用。其中ALT、AST、GGT是公认的肝损伤临床生物标志物，肠道菌群失调，细菌及其产物刺激肝脏的Kupffer细胞和星状细胞，诱发肝脏炎症，导致肝细胞死亡和肝酶释放[37]。而肠道和肝脏也是参与脂质代谢的两个主要器官，肠道菌群可以通过影响胆汁酸代谢、产生短链脂肪酸、调节肠内分泌系统等方式调节脂质代谢[38]。本研究结果进一步证实益生菌制剂可能通过调节肠道菌群平衡，减轻炎症反应，从而改善肝酶水平及脂质代谢水平。此外，本研究结果发现，益生菌制剂对HDL-C、LDL-C、TNF-α、IL-6、hs-CRP水平、BMI值无明显改善作用。这可能与NAFLD复杂的病理生理机制，以及人体内菌群的多样性和个体差异性，不同种类和剂量的益生菌制剂对NAFLD患者的炎症状态产生的影响不同等因素相关。

亚组分析结果显示，益生菌对ALT、AST、GGT、TG、TC、HOMA-IR水平和LSM均具有改善作用，合生元对ALT、AST、TG、TC水平具有改善作用。通过对肝脂肪变性等级进行描述性分析，当干预措施为合生元时，对肝脂肪等级具有改善作用。可见其干预措施不同对研究结果产生的影响较小。

总之，本研究与先前的Meta分析研究结果一致[39]，基本明确了口服益生菌制剂可明显改善NAFLD患者血清肝酶水平、脂质代谢水平、胰岛素抵抗水平，进一步明确了益生菌制剂在NAFLD治疗中的潜在作用。

本研究仍存在局限性：（1）由于肠道菌群分布受饮食、地区、药物、环境、发育阶段等多种因素的影响，个体间的肠道菌群存在显著的异质性；（2）纳入研究中所用益生菌试剂的成分、用量、疗程不一致，导致研究指标存在异质性；（3）NAFLD的诊断标准为肝活检，本研究纳入文献多以超声核磁为准；（4）本文有一部分研究结局

指标采用中位数表达，应用Cochrane提供的计算公式间接获取的均数及标准差进行分析，该计算方法可能存在误差；(5)纳入研究中仅有3项研究报道了益生菌对肠道菌群的调节作用[14—16]，但由于指标无法有效量化和统一，未纳入本次Meta分析。因此，今后仍需开展更多大规模、高质量的临床试验，进一步明确特定剂量、治疗时间、不同益生菌菌株的疗效以及安全性，以全面了解益生菌、肠道微生态和NAFLD之间的相互作用机制。

参考文献

[1] NGUYEN V H，LE I，HA A，et al. Differences in liver and mortality outcomes of non-alcoholic fatty liver disease by race and ethnicity：a longitudinal real-world study[J]. Clin Mol Hepatol，2023，29(4)：1002-1012.

[2] FENG G，VALENTI L，WONG V W，et al. Recompensation in cirrhosis：unraveling the evolving natural history of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2024，21(1)：46-56.

[3] YOUNOSSI Z M，GOLABI P，PAIK J M，et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease（NAFLD）and nonalcoholic steatohepatitis（NASH）：a systematic review[J]. Hepatology，2023，77(4)：1335-1347.

[4] POURTEYMOUR S，DREVON C A，DALEN K T，et al. Mechanisms behind NAFLD：a system genetics perspective[J]. Curr Atheroscler Rep，2023，25(11)：869-878.

[5] JAYACHANDRAN M，QU S. Non-alcoholic fatty liver disease and gut microbial dysbiosis：underlying mechanisms and gut microbiota mediated treatment strategies[J]. Rev Endocr Metab Disord，2023，24(6)：1189-1204.

[6] LUTHER J，GARBER J J，KHALILI H，et al. Hepatic injury in nonalcoholic steatohepatitis contributes to altered intestinal permeability[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol，2015，1(2)：222-232.

[7] ARON-WISNEWSKY J，WARMBRUNN M V，NIEUWDORP M，et al. Nonalcoholic fatty liver disease：modulating gut microbiota to improve severity?[J]. Gastroenterology，2020，158(7)：1881-1898.

[8] BANERJEE G，PAPRI S R，SATAPATHY S K，et al. *Akkermansia muciniphila*：a potential next-generation probiotic for Non-alcoholic fatty liver disease[J]. Curr Pharm Biotechnol，2024，25(4)：426-433.

[9] FANG J，YU C H，LI X J，et al. Gut dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease：pathogenesis，diagnosis，and therapeutic implications[J]. Front Cell Infect Microbiol，2022，12：997018.

[10] HIGGINS J P T，ALTMAN D G，GØTZSCHE P C，et al. The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ，2011，343：d5928.

[11] AYOB N，MUHAMMAD NAWAWI K N，MOHAMAD NOR M H，et al. The effects of probiotics on small intestinal microbiota composition，inflammatory cytokines and intestinal permeability in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Biomedicines，2023，11(2)：640.

[12] CHONG P L，LAIGHT D，ASPINALL R J，et al. A randomized placebo controlled trial of VSL#3® probiotic on biomarkers of cardiovascular risk and liver injury in non-alcoholic fatty liver disease[J]. BMC Gastroenterol，2021，21(1)：144.

[13] MOHAMAD NOR M H，AYOB N，MOKHTAR N M，et al. The effect of probiotics（MCP® BCMC® strains）on hepatic steatosis，small intestinal mucosal immune function，and intestinal barrier in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Nutrients，2021，13(9)：3192.

[14] SCORLETTI E，AFOLABI P，MILES E，et al. Investigation of synbiotic treatment in non-alcoholic fatty liver disease（INSYTE study）：a double-blind，randomised，placebo-controlled，phase 2 trial[J]. Gastroenterology，2020，158(6)：1597-1610.

[15] CAI G S，SU H，ZHANG J. Protective effect of probiotics in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Medicine（Baltimore），2020，99(32)：e21464.

[16] BEHROUZ V，ARYAEIAN N，ZAHEDI M J，et al. Effects of probiotic and prebiotic supplementation on metabolic parameters，liver aminotransferases，and systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease：a randomized clinical trial[J]. J Food Sci，2020，85(10)：3611-3617.

[17] AHN S B，JUN D W，KANG B K，et al. Randomized，double-blind，placebo-controlled study of a multispecies probiotic mixture in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Sci Rep，2019，9(1)：5688.

[18] DUSEJA A，ACHARYA S K，MEHTA M，et al. High potency multistrain probiotic improves liver histology in non-alcoholic fatty liver disease（NAFLD）：a randomised，double-blind，proof of concept study[J]. BMJ Open Gastroenterol，2019，6(1)：e000315.

[19] KOBYLIAK N，ABENAVOLI L，MYKHALCHYSHYN G，et al. A multi-strain probiotic reduces the fatty liver index，cytokines and aminotransferase levels in NAFLD patients：evidence from a randomized clinical trial[J]. J Gastrointestin Liver Dis，2018，27(1)：41-49.

[20] KOBYLIAK N，ABENAVOLI L，FALALYEYEVA T，et al. Beneficial effects of probiotic combination with omega-3 fatty acids in NAFLD：a randomized clinical study[J]. Minerva Med，2018，109(6)：418-428.

[21] BAKHSHIMOGHADDAM F, SHATERI K, SINA M, et al. Daily consumption of synbiotic yogurt decreases liver steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial[J]. J Nutr, 2018, 148(8): 1276-1284.

[22] ASGHARIAN A, ASKARI G, ESMAILZADE A, et al. The effect of symbiotic supplementation on liver enzymes, C-reactive protein and ultrasound findings in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a clinical trial [J]. Int J Prev Med, 2016, 7: 59.

[23] EKHLASI G, KOLAHDOUZ MOHAMMADI R, AGAH S, et al. Do symbiotic and vitamin E supplementation have favorite effects in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Res Med Sci, 2016, 21: 106.

[24] NABAVI S, RAFRAF M, SOMI M H, et al. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Dairy Sci, 2014, 97(12): 7386-7393.

[25] ALLER R, DE LUIS D A, IZAOLA O, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2011, 15(9): 1090-1095.

[26] 姜艳艳. 肠道益生菌治疗非酒精性脂肪肝的效果及对肝功能、炎性因子的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(8): 26-27.
JIANG Y Y. Effect of intestinal probiotics on nonalcoholic fatty liver and its influence on liver function and inflammatory factors[J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2020, 13(8): 26-27.

[27] 郑丹, 吴江, 甘洪颖, 等. 双歧杆菌三联活菌胶囊治疗非酒精性脂肪肝的临床观察[J]. 临床消化病杂志, 2018, 30(4): 240-243.
ZHENG D, WU J, GAN H Y, et al. Clinical study of probiotics for non-alcoholic fatty liver disease[J]. Chin J Clin Gastroenterol, 2018, 30(4): 240-243.

[28] 赵庆卫, 吕道仙. 益生菌对非酒精性脂肪性肝病的干预作用[J]. 中国现代医生, 2016, 54(8): 29-33.
ZHAO Q W, LYU D X. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease intervention effect[J]. China Mod Dr, 2016, 54(8): 29-33.

[29] JAVADI L, KHOSHBATEN M, SAFAIYAN A, et al. Pro- and prebiotic effects on oxidative stress and inflammatory markers in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2018, 27(5): 1031-1039.

[30] MALAGUARNERA M, VACANTE M, ANTIC T, et al. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis[J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(2): 545-553.

[31] BARCELOS S T A, SILVA-SPERB A S, MORAES H A, et al. Oral 24-week probiotics supplementation did not decrease cardiovascular risk markers in patients with biopsy proven NASH: a double-blind placebo-controlled randomized study[J]. Ann Hepatol, 2022, 27(9): 100769.

[32] ESCOUTO G S, PORT G Z, TOVO C V, et al. Probiotic supplementation, hepatic fibrosis, and the microbiota profile in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial[J]. J Nutr, 2023, 153(7): 1984-1993.

[33] ABDEL MONEM S M. Probiotic therapy in patients with nonalcoholic steatohepatitis in Zagazig University hospitals[J]. Euroasian J Hepatogastroenterol, 2017, 7(1): 101-106.

[34] ABHARI K, SAADATI S, YARI Z, et al. The effects of *Bacillus coagulans* supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo-controlled, clinical trial[J]. Clin Nutr ESPEN, 2020, 39: 53-60.

[35] SALMINEN S, COLLADO M C, ENDO A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(9): 649-667.

[36] MIJANGOS-TREJO A, NUÑO-LAMBARRI N, BARBERO-BECERRA V, et al. Prebiotics and probiotics: therapeutic tools for nonalcoholic fatty liver disease[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(19): 14918.

[37] SALTZMAN E T, PALACIOS T, THOMSEN M, et al. Intestinal microbiome shifts, dysbiosis, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 61.

[38] 高明月, 杨雅坤, 殷雅楠, 等. 肠道菌群介导的非酒精性脂肪性肝病发病机制研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(9): 990-995.
GAO M Y, YANG Y K, YIN Y N, et al. Research advances in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver mediated by intestinal flora[J]. Med J Chin People's Liberation Army, 2020, 45(9): 990-995.

[39] ZHOU X Y, WANG J C, ZHOU S F, et al. Efficacy of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(4): e32734.

（收稿日期：2023-11-08　修回日期：2024-04-02）
（编辑：刘明伟）