

益生菌辅助治疗骨质疏松患者效果的 Meta 分析

冉蕾晶¹⁾, 王绍华¹⁾, 李林童^{1,2)}, 桂莉^{1,2)}

(1)大理大学临床医学院, 云南大理 671003;

2)云南省第三人民医院内分泌科, 云南昆明 650011)

[摘要] **目的** 系统评价益生菌治疗骨质疏松的效果。**方法** 计算机检索 Cochrane Library、Web of Science、PubMed、Embase、维普网、中国知网、万方数据知识服务平台, 检索时限为 2023 年 8 月 15 日, 纳入文献为益生菌治疗骨质疏松的随机对照实验。由 2 位研究人员独立筛选文献、提取数据, 并评价纳入文献的偏倚风险。采用 Stata.14 和 Revman. 5.4 软件分析益生菌治疗对患者骨密度、血钙、维生素 D、甲状旁腺激素、骨钙素、骨碱性磷酸酶及不良反应的影响。**结果** 最终纳入 8 篇文献, 包括 744 例研究对象, Meta 分析结果显示, 在传统药物治疗的基础上加用益生菌, 可以增加患者的髋关节骨密度 [WMD 0.05(0.01, 0.10)] g/cm³, 增加患者血液中的钙离子浓度 [WMD 0.26(0.02, 0.50)] mmol/L, 增加血液骨钙素的浓度 [WMD 1.84(0.60, 3.07)] ng/mL, 也可以降低骨特异性碱性磷酸酶浓度 [SMD -1.06(-2.06, -0.07)], 并且可以降低恶心和腹泻的发生率, 但对维生素 D 及甲状旁腺激素的改变, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 在常规治疗骨质疏松的基础上同时加用益生菌辅助治疗, 或可进一步改善患者的骨密度水平, 同时降低胃肠道的不良反应, 更好的治疗骨质疏松, 有利于患者的预后。

[关键词] 益生菌; 骨质疏松; 骨质疏松症; Meta 分析

[中图分类号] R581.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X(2024)02 - 0065 - 12

A Meta-analysis of the Effect of Adjuvant Probiotics in Patients with Osteoporosis

RAN Leijing¹⁾, WANG Shaohua¹⁾, LI Lintong^{1,2)}, GUI Li^{1,2)}

(1) School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan 671003; 2) Dept. of Endocrinology, The 3rd People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650011, China)

[Abstract] **Objective** Systematically evaluate the efficacy of probiotics in treating osteoporosis. **Methods** Computer search of Cochrane Library, Web of Science, PubMed, Embase, VIP, CNT and Wanfang data knowledge service platform, the search time limit of August 15, 2023, included as a randomized controlled experiment of probiotics for the treatment of osteoporosis. Two researchers independently screened the literature, extracted the data, and evaluated the risk of bias in the included literature. The effects of probiotic treatment on BMD, blood calcium, vitamin D, parathyroid hormone, osteocalcin, bone alkaline phosphatase and adverse reactions were analyzed by using Stata A. 14 and Revman. 5.4 software. **Results** Eight articles were finally included, Including 744 study subjects, The results of the Meta-analysis showed that, Add probiotics to traditional drug therapy, Can increase hip bone mineral density in patients [WMD 0.05(0.01, 0.10)] g/cm³, Increase the calcium ion concentration in the patient's blood [WMD 0.26(0.02, 0.50)] mmol/L mmol/L, Increase the concentration of blood osteocalcin [WMD 1.84(0.60, 3.07)] ng/mL, Lower the bone-specific alkaline

[收稿日期] 2023 - 11 - 09

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (82160175); 云南省“高层次人才培养支持计划”名医专项计划 (YNWRMY2020010); 云南省第三人民医院院内科学研究计划项目(2022SSYKT005)

[作者简介] 冉蕾晶(1995~), 女, 河北保定人, 在读硕士研究生, 主要从事内分泌与代谢病工作。

[通信作者] 桂莉, E-mail: guili0527@126.com

phosphatase concentration [SMD-1.06(-2.06, -0.07)], And reduce the incidence of nausea and diarrhea, However, there was no significant change in vitamin D and parathyroid hormone. **Conclusion** The addition of probiotics on the basis of routine treatment may improve the level of bone mineral density and reduce the adverse reactions of gastrointestinal tract, which is beneficial to the prognosis of patients.

[**Key words**] Probiotics; Osteoporosis; Osteoporoses; Meta analysis

骨质疏松症在全球范围内是一种常见骨病,其主要特征是骨质量和密度低下以及骨微结构破坏,导致骨脆性和骨折易损性的增加,破骨细胞分化和活性增加是导致骨丢失的重要因素,骨丢失是骨质疏松等骨疾病的常见病理表现^[1]。目前我国骨质疏松的患病率呈逐渐上涨趋势,导致严重骨折的重要危险因素之一^[2]。因此,骨质疏松的早期治疗极其重要。

目前用于治疗骨质疏松症的药物种类有很多,主要包括抗骨吸收剂(抑制破骨细胞)、成骨剂(促进成骨细胞)和双效药物(既促进骨形成又抑制骨形成)^[3]。但不同用于治疗骨质疏松症的药物在不同程度上会影响骨骼,尤其是对骨折风险和骨密度的影响^[4]。因此,了解不同药物对骨质的副作用非常重要。

据相关研究显示,肠道微生物群和骨骼健康之间有联系,益生菌是膳食补充剂,由有益微生物组成,骨重建和肠道在骨重建中的的过程中微生物群对机体骨代谢产生影响,促进破骨细胞的形成,加速骨质疏松的进程^[5-7]。有助于改善骨质疏松症的总体预防和治疗,更重要的是,有利于个人的健康。因此本研究拟通过系统评价与 Meta 分析深入讨论益生菌辅助治疗骨质疏松患者效果,以期为临床应用开拓思路。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:采用 PICOS 原则设计:(1)研究对象(P):骨质疏松的患者;(2)干预措施(I):传统治疗基础上加用益生菌治疗;(3)对照措施(C):传统的药物治疗;(4)结局指标(O):骨密度、钙离子浓度、骨钙素浓度、骨特异性碱性磷酸酶浓度、维生素 D 浓度、甲状旁腺激素浓度、恶心、呕吐及腹泻;(5)研究类型(S):随机对照试验(RCT)。排除标准:(1)动物实验;(2)综述及病例报告;(3)无法获取有效数据;(4)重复发表的论文;(5)手术治疗疾病;

1.2 检索策略

通过计算机检索 PubMed、Embase、Web of science、The Cochrane Library、维普、万方、知网等数据库,检索时限截止为 2023 年 8 月 5 日。英文检索词包括:Osteoporosis、Osteoporoses、Osteoporosis, Post Traumatic、Senile Osteoporoses、Probiotics、live bacteria 等。中文检索词包括:益生菌、益生元、合生元、骨质疏松、骨质流失等。以 PubMed 为例子,具体检索策略见表 1。

1.3 数据提取

由 2 名研究人员按照纳入与排除标准独立筛

表 1 PubMed 检索策略

Tab. 1 PubMed search strategy

检索式

```
((((((((((((((((((((Osteoporosis[Title/Abstract]) OR (Osteoporoses[Title/Abstract])) OR (Osteoporosis, Post-Traumatic[Title/Abstract])) OR (Osteoporosis, Post Traumatic[Title/Abstract])) OR (Post-Traumatic Osteoporoses[Title/Abstract])) OR (Post-Traumatic Osteoporosis[Title/Abstract])) OR (Osteoporosis, Senile[Title/Abstract])) OR (Osteoporoses, Senile[Title/Abstract])) OR (Senile Osteoporoses[Title/Abstract])) OR (Osteoporosis, Involutional[Title/Abstract])) OR (Senile Osteoporosis[Title/Abstract])) OR (Osteoporosis, Age-Related[Title/Abstract])) OR (Osteoporosis, Age Related[Title/Abstract])) OR (Bone Loss, Age-Related[Title/Abstract])) OR (Age-Related Bone Loss[Title/Abstract])) OR (Age-Related Bone Losses[Title/Abstract])) OR (Bone Loss, Age Related[Title/Abstract])) OR (Bone Losses, Age-Related[Title/Abstract])) OR (Age-Related Osteoporosis[Title/Abstract])) OR (Age Related Osteoporosis[Title/Abstract])) OR (Age-Related Osteoporoses[Title/Abstract])) OR (Osteoporoses, Age-Related[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((Probiotics[Title/Abstract]) OR (Probiotic[Title/Abstract])) OR (Probiotic[Title/Abstract])) OR (probiotic agents[Title/Abstract])) OR (live bacteria[Title/Abstract])) OR (beneficial bacteria[Title/Abstract])) OR (Prebiotic[Title/Abstract])) OR (Synbiotics[Title/Abstract])) OR (Synbiotics[Title/Abstract])) OR (Synbiotic[Title/Abstract])) OR (Symbiotic[Title/Abstract]))
```

选文献、提取资料和对纳入研究进行质量评价, 如遇分歧则讨论解决或交由第三方仲裁决定。阅读全文后对资料和数据提取, 提取的资料包括: 作者、年份、国家、干预手段、干预时间、实验组和对照组的年龄及体重指数 (body mass index, BMI)。

1.4 质量评价

本研究采用 Cochrane 风险偏倚评估工具, (1) 随机方法是否产生偏倚; (2) 分配方法是否产生偏倚; (3) 是否实施盲法; (4) 数据结果是否完整; (5) 研究结果是否产生偏倚; (6) 是否有其他偏倚来源。如果完全满足上述 6 条标准, 发生偏倚的风险较小; 如果部分满足上述 6 条标准, 发生偏倚的可能性为中度; 如果完全不满足上述 6 条标准, 发生偏倚的可能性高。本研究没有采用高风险偏倚的文献, 且对符合条件的每一组 Meta 分析进行了偏倚检验和敏感性分析。

1.5 统计学处理

采用 Stata 14.0 和 Revman 5.4 软件进行 Meta 分析, 提取的是实验组和对照组的人数、干预后的平均值、标准差及不良反应的发生事件人数。纳入研究的统计学异质性采用 Q 检验和 I^2 检验进行分析。 $I^2 < 50\%$ 为中度异质性, $I^2 > 50\%$ 为高度异质性。若各项研究结果间无统计学异质性, 首先采用固定效应模型, 反之则采用随机效应模型。采用 Egger 检验评价文献发表偏倚, $P < 0.05$ 提示存在发表偏倚, 进一步通过剪补法分析发表偏倚对 Meta 分析结果所造成的影响。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检得到相关文献 1311 篇文献, 经初步筛选, 剔除重复文献 537 篇, 再针对综述及系统性评价逐层筛选, 剔除不符合纳入条件的文献 163 篇, 最后根据文章的完整性及文章题目及摘要进行筛选, 剔除 603 篇, 最终共剔除不符合纳入条件的文献 1303 篇, 最终纳入 8 篇文献, 文献筛选流程及结果, 见图 1。

2.2 文献质量评价

最终纳入 8 篇文献, 研究的文献质量评价见表 2、图 2。

2.3 纳入研究的基本特征

本研究最终纳入 8 篇文献^[8-15], 其中 6 篇中文^[9-13, 15], 2 篇英文^[8, 14], 受试者共 744 人, 实验组

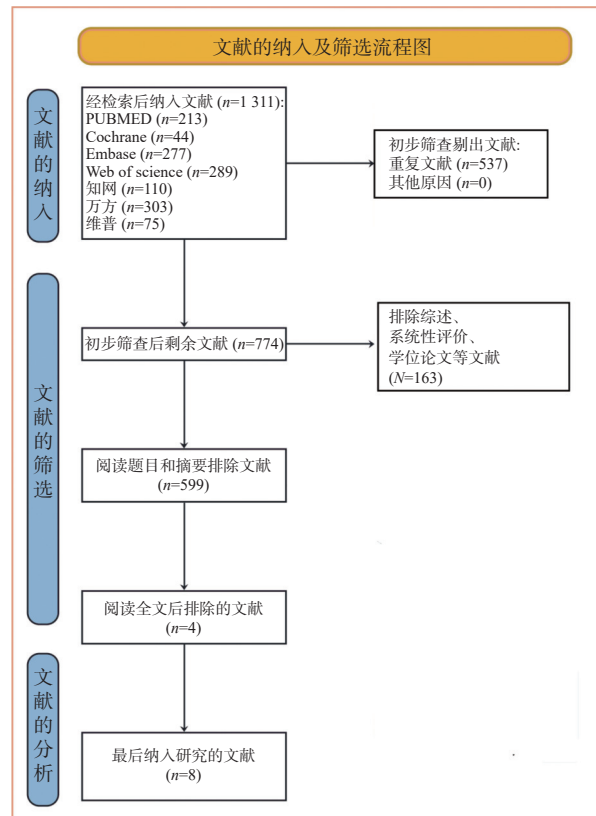


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow chart of literature screening

375 人, 对照组 369 人。具体特征, 见表 3, 见图 3。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 益生菌辅助治疗对骨密度的影响 首先对益生菌治疗骨质疏松的文章进行异质性分析, 考虑到亚组分析文章数量较少, 使用随机效用模型, 发现加用益生菌辅助治疗可以增加患者的髋关节骨密度 $[0.05(0.01, 0.10)] \text{ g/cm}^3$, 但对其他部位的骨密度影响无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 4, 进一步使用偏倚检验未见以上指标出现明显偏倚, 见图 5。

2.4.2 益生菌辅助治疗对血钙浓度的影响 一共纳入 3 篇相关文献, 结果的异质性为 97.8%, $P < 0.05$, 使用随机效应模型发现, 加用益生菌辅助治疗或可以增加血钙的浓度 $[0.26(0.02, 0.50)] \text{ mmol/L}$, 见图 6。

2.4.3 益生菌辅助治疗对血液中维生素 D 的影响 经 Meta 分析的结果中, 异质性为 88.3%, $P < 0.05$, 则使用随机效应模型, 发现加用益生菌辅助治疗对维生素 D 浓度的影响无明显统计学意义 $[-3.71(-7.79, 0.38)] \text{ ng/mL}$, 见图 7。进一步使用偏倚检验未见明显发表偏倚, 见图 8。

2.4.4 益生菌辅助治疗对血液中骨钙素浓度的影响 其中 5 篇文献经过 Meta 分析发现, 结果异质性为 97.7%, $P < 0.05$, 则使用随机效应模型, 加

表 2 文献质量评价表
Tab. 2 Literature quality evaluation plots

研究文献数目	研究设计	质量评价					患者数量		质量等级	指标的重要性
		偏倚检验	一致性检验	直接证据	精确度	其他	实验组	对照组		
4	随机对照研究	没有严重的发表偏倚	没有严重的非一致性	没有严重的非直接证据	没有严重的非精确测定	无	115	105	AAAO 中等的	关键的
2	随机对照研究	没有严重的发表偏倚	具有严重不一致性	没有严重的非直接证据	没有严重的非精确测定	无	100	99	AAAO 中等的	关键的
4	随机对照研究	没有严重的发表偏倚	具有严重不一致性	没有严重的非直接证据	没有严重的非精确测定	无	124	125	AAAO 中等的	关键的
2	随机对照研究	没有严重的发表偏倚	没有严重的非一致性	没有严重的非直接证据	没有严重的非精确测定	无	70	71	AAAA 高质量	关键的
3	随机对照研究	没有严重的发表偏倚	非常具有严重不一致性	没有严重的非直接证据	没有严重的非精确测定	无	79	74	AAOO 低质量	重要的
3	随机对照研究	没有严重的发表偏倚	具有严重不一致性	没有严重的非直接证据	没有严重的非精确测定	无	79	74	AAAO 中等的	重要的
4	随机对照研究	没有严重的发表偏倚	具有严重不一致性	没有严重的非直接证据	没有严重的非精确测定	无	179	170	AAAO 中等的	重要的
5	随机对照研究	没有严重的发表偏倚	具有严重不一致性	没有严重的非直接证据	没有严重的非精确测定	无	299	293	AAAO 中等的	重要的
4	随机对照研究	没有严重的发表偏倚	具有严重不一致性	没有严重的非直接证据	没有严重的非精确测定	无	189	190	AAAO 中等的	重要的
2	随机对照研究	没有严重的发表偏倚	具有严重不一致性	没有严重的非直接证据	没有严重的非精确测定	无	1/119 (0.84%)	3/119 (2.5%)	AAAO 中等的	重要的
2	随机对照研究	没有严重的发表偏倚	具有严重不一致性	没有严重的非直接证据	没有严重的非精确测定	无	2/119 (1.7%)	5/119 (4.2%)	AAAO 中等的	重要的
2	随机对照研究	没有严重的发表偏倚	具有严重不一致性	没有严重的非直接证据	没有严重的非精确测定	无	4/118 (3.4%)	2/118 (1.7%)	AAAO 中等的	重要的
1	随机对照研究	没有严重的发表偏倚	具有严重不一致性	没有严重的非直接证据	没有严重的非精确测定	无	2/73 (2.7%)	2/73 (2.7%)	AAAO 中等的	重要的

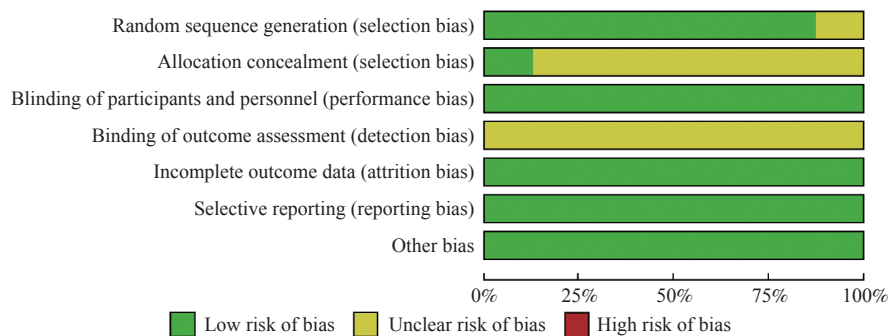


图 2 纳入文献偏移风险图
Fig. 2 Inclusion of literature shift risk maps

表 3 纳入研究的基本特征表 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Table of the basic characteristics of the included studies ($\bar{x} \pm s$)

作者	年份	国家	实验组/对照组年龄	实验组/对照组BMI	实验组/对照组人数(n)	实验组干预	干预时间
Hee Soo Han ^[8]	2022	韩国	58.4±3.4/59.5±3.4	24.3±2.6/23.0±2.0	27/26	L.fermentum SRK414, 4.0×10 ⁹ CFU, 2次/d	6月
李锋 ^[9]	2021	中国	68.15±22.36/69.82±21.47	26.31±8.36/24.85±7.40	73/73	双歧杆菌四联活菌片, 0.5 g/次, 3次/d	6月
宋永坡 ^[10]	2020	中国	68.20±12.78/ 69.76±12.09	25.21±2.55/26.90±2.39	100/100	双歧杆菌四联活菌片, 0.5 g/次, 3次/d	6月
薛云川 ^[11]	2020	中国	60.45±8.12 /59.07±6.61	23.39±3.10/23.06±2.61	29/29	乳双歧杆菌 M8 2 g/次, 1次/d	3月
郭振国 ^[12]	2020	中国	61.91±6.37/63.4±5.71	23.59±3.43/23.86±3.19	30/24	Probio-M8, 剂量 ≥2×10 ⁶ CFU/g, 1次/d	6月
张加芳 ^[13]	2020	中国	56.82±6.24/58.63±7.49	25.89±3.04/25.94±3.66	50/50	双歧杆菌四联活菌片, 500 mg/次, 3次/d	6月
Sadegh Jafarnejad ^[14]	2017	伊朗	58.85 ± 0.68 /57.29±0.72	24.86±0.41/23.82 ± 0.38	20/21	益生菌补充剂(干酪乳杆菌, 长双歧杆菌, 乳酸乳杆菌, 鼠李糖乳杆菌, 保加利亚乳杆菌, 双歧杆菌), 1次/d	6月
尹晨飞 ^[15]	2015	中国	62.67±7.24 /60.38±6.54	22.04±1.73 /22.30±1.95	46/46	川秀乳酸菌包, 10 g/包, 1包/d	6月

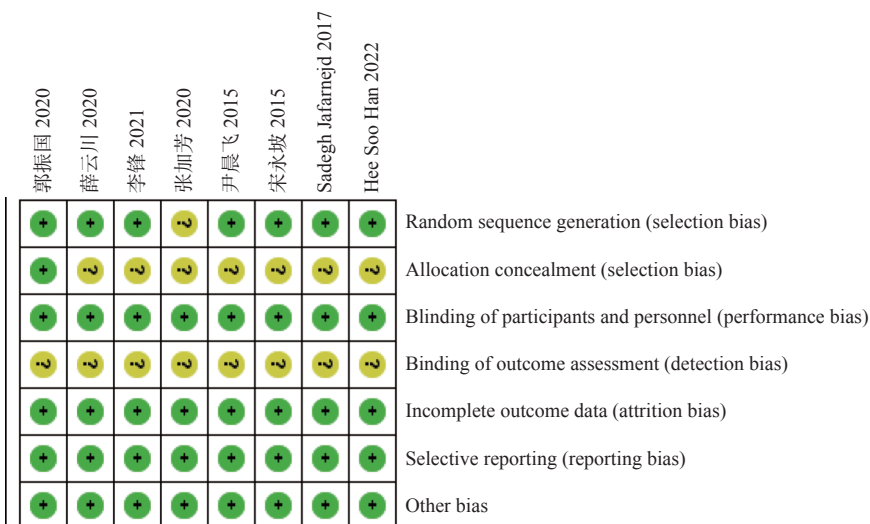


图 3 纳入文献偏倚风险总结图

Fig. 3 Bias risk summary of the included studies

用益生菌辅助治疗或可增加血液中骨钙素的浓度 [1.84(0.60, 3.07)] ng/mL, 见图 9。进一步使用偏倚检验并没有见显著发表偏倚, 见图 10。

2.4.5 益生菌辅助治疗对血液中甲状旁腺激素的影响 其中 3 篇文献纳入 Meta 分析, 结果异质性为 82.3%, $P < 0.05$, 则使用随机效应模型, 加用益生菌辅助治疗对骨钙素的影响无明显统计学意义 [1.24(-6.65, 9.13)] pg/mL, 见图 11。

2.4.6 益生菌辅助治疗对血液中骨特异性碱性磷酸酶的影响 一共有 4 篇文献纳入 Meta 分析, 结果异质性为 94.7%, $P < 0.05$, 则使用随机效应模

型, 研究发现, 加用益生菌辅助治疗或降低血液中骨碱磷酸酶的浓度 [-1.06(-2.06, -0.07)], 见图 12, 进一步行偏倚检验未见明显偏倚, 见图 13。

2.4.7 益生菌辅助治疗对恶心的影响 最终纳入 2 篇文献的异质性结果为 0.0%, 使用固定效应模型, 研究发现对照组恶心事件的发生率为 2%, 实验组恶心事件的发生率为 0%, 加用益生菌或能降低患者恶心不适的概率, 见图 14。

2.4.8 益生菌辅助治疗对腹泻的影响 纳入 2 篇文献的异质性结果为 0.0%, 使用固定效应模型, 研究发现对照组腹泻事件的发生率为 4%, 实验

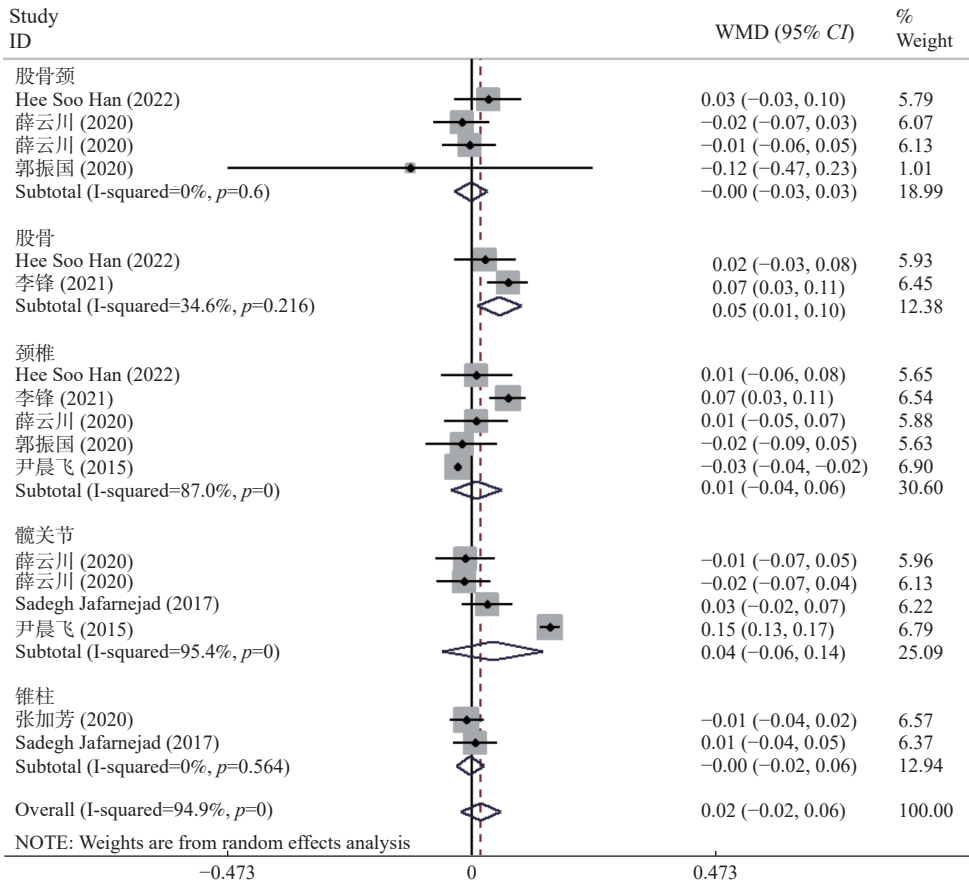


图 4 益生菌辅助治疗对骨密度影响的森林图

Fig. 4 Forest plot of the effect of probiotic adjuvant therapy on BM

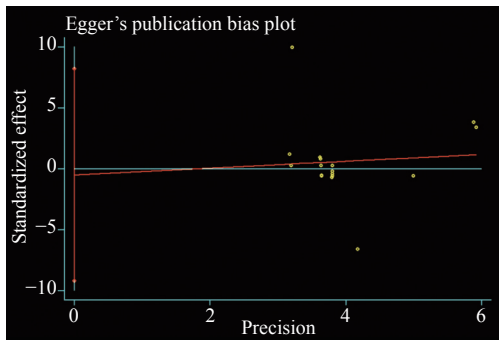


图 5 益生菌辅助治疗对骨密度影响的偏倚检验

Fig. 5 Bias test of the effect of adjuvant probiotic therapy on BMD

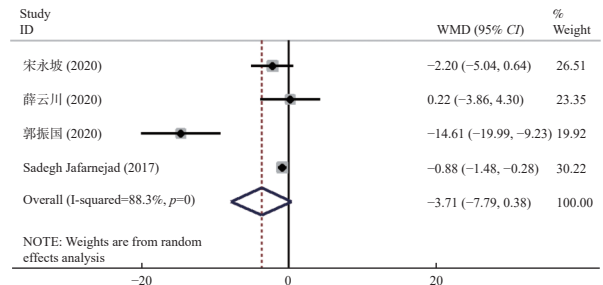


图 7 益生菌辅助治疗对维生素 D 影响的森林图

Fig. 7 Forest plot of the effect of probiotic adjuvant therapy on vitamin D

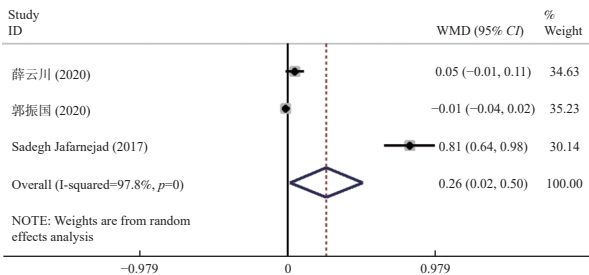


图 6 益生菌辅助治疗对血钙浓度影响的森林图

Fig. 6 Forest plot of the effect of probiotic adjuvant therapy on blood calcium concentration

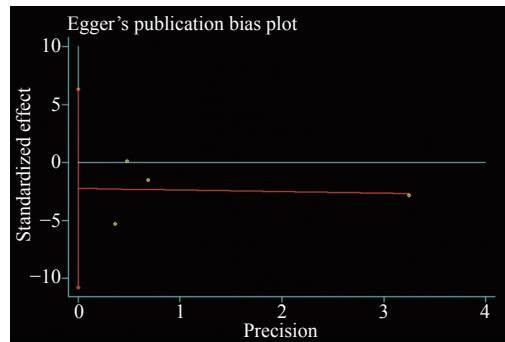


图 8 益生菌辅助治疗对血钙浓度影响的偏倚检验

Fig. 8 Bias test of the effect of probiotic adjuvant therapy on serum calcium concentrations

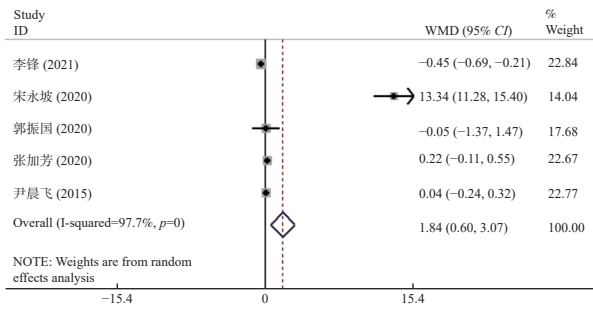


图 9 益生菌辅助治疗对血液中骨钙素影响的森林图

Fig. 9 Forest plot of the effect of probiotic adjuvant therapy on osteocalcin in the blood

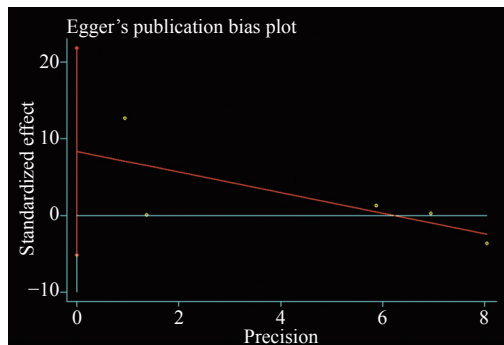


图 10 益生菌辅助治疗对血液中骨钙素影响的偏倚检验

Fig. 10 Bias test of the effect of probiotic adjuvant therapy on osteocalcin in the blood

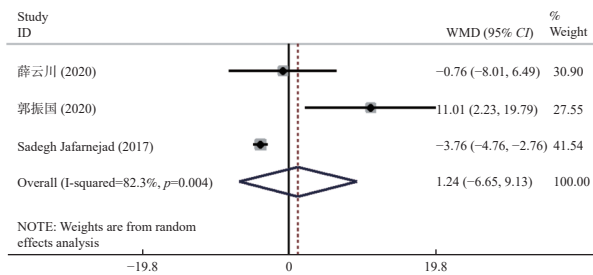


图 11 益生菌辅助治疗对血液中甲状旁腺激素影响的森林图

Fig. 11 Forest plot of the effects of probiotic adjuvant therapy on parathyroid hormone in the blood

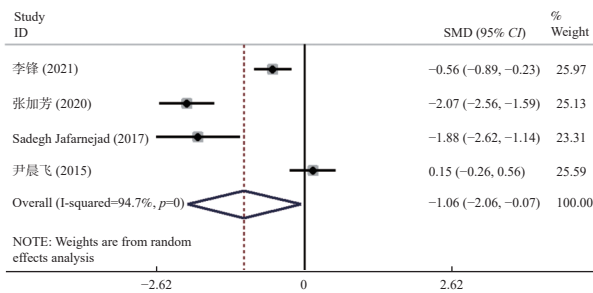


图 12 益生菌辅助治疗对血液中骨特异性碱性磷酸酶影响的森林图

Fig. 12 Forest plot of the effect of probiotic adjuvant therapy on bone-specific alkaline phosphatase in the blood

组恶心事件的发生率为 2%，加用益生菌或能降低患者腹泻的概率，见图 15。

2.4.9 益生菌辅助治疗对呕吐的影响 最终纳入 2 篇文献的异质性结果为 44.1%，使用固定效应模型，研究发现对照组腹泻事件的发生率为 2%，实验组恶心事件的发生率为 2%，2 组之间结果的 95CI% 有明显的交集，加用益生菌辅助治疗对

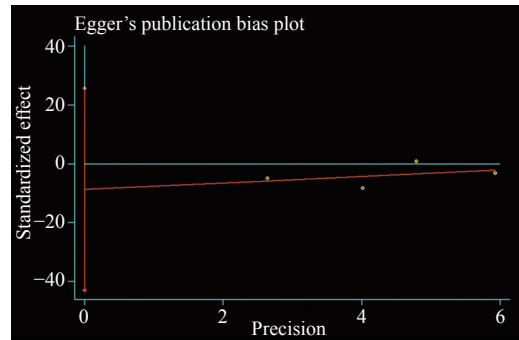


图 13 益生菌辅助治疗对血液中骨特异性碱性磷酸酶影响的偏倚检验

Fig. 13 Bias test of the effect of probiotic adjuvant therapy on bone-specific alkaline phosphatase in blood

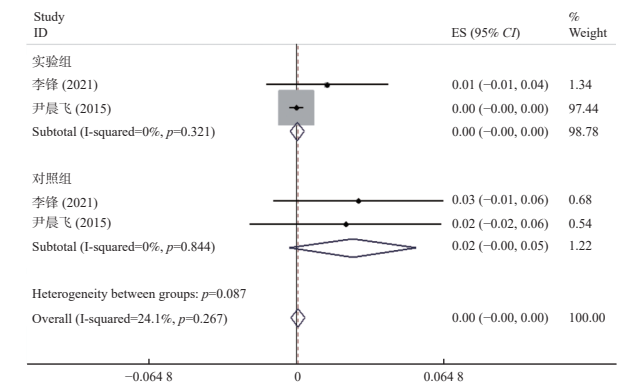


图 14 益生菌辅助治疗对恶心影响的森林图

Fig. 14 Forest plot of the effect of probiotic adjuvant therapy on nausea

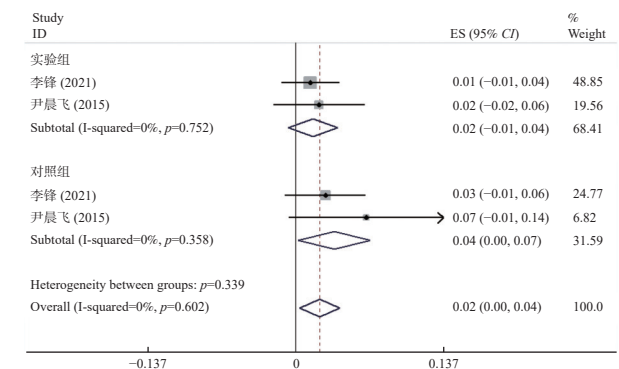


图 15 益生菌辅助治疗对腹泻影响的森林图

Fig. 15 Forest diagram of the effect of adjuvant probiotic therapy on diarrhea

呕吐无明显影响，见图 16。

2.5 敏感性分析和发表偏倚估计

通过各项敏感性分析发现，见图 15-29，碱性磷酸酶并没有发现明显的异质性来源，而其他指标虽然有比较大的异质性，但是没有一个特别突出的文献是造成异质性的来源，可能是多篇文章指的结果方向不一样，后期拟进一步增加高质量随机研究和亚组分析，提高数据的可靠性。对具有高异质性的结果 ($I^2 \geq 50\%$) 使用敏感性分析进一步探究一致性的来源，并在 Egger 检验的基础上进行漏斗图评估发表偏倚，见图 30，PTH、维生素 D、血清骨钙素、血钙、骨密度、骨特异性碱性磷酸酶的显著性 $P > 0.05$ ，见表 4，则未见明显发表偏倚，血磷由于文章数量没有达到 3 篇，无法进行偏倚检验。

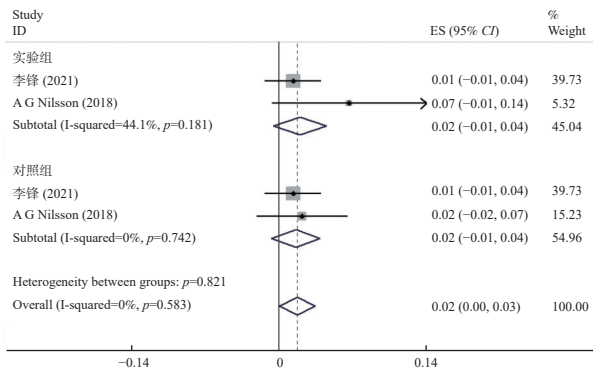


图 16 益生菌辅助治疗对呕吐影响的森林图

Fig. 16 Forest plot of the effects of probiotic adjuvant therapy on vomiting

表 4 研究指标偏倚检验结果表

Tab. 4 Outcome table of the test of bias for study indicators

指标	n	Begg's		Begg's		Egger's	
		score	s.d.	z	p	bias	p
PTH	3	3	1.915	1.57	0.117	2.37	0.341
血磷	2	-1	1.000	-1.00	0.317	-3.89	-
维生素D	4	-4	2.944	-1.36	0.174	-2.24	0.377
血清骨钙素	5	6	4.082	1.47	0.142	8.34	0.143
血钙	3	3	1.915	1.57	0.117	9.22	0.239
骨密度	17	32	24.276	-1.32	0.187	1.82	0.229
骨特异性碱性磷酸酶	4	-2	2.944	-0.68	0.497	-5.22	0.557

3 讨论

虽然长期以来人们都知道胃肠系统通过调节

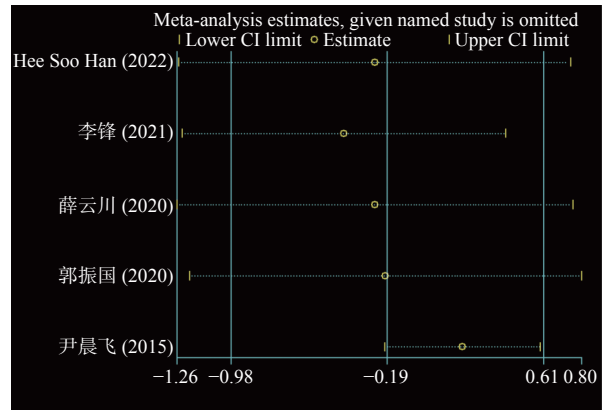


图 17 颈椎骨密度的敏感性分析

Fig. 17 Sensitivity analysis of bone mineral density of the cervical spine

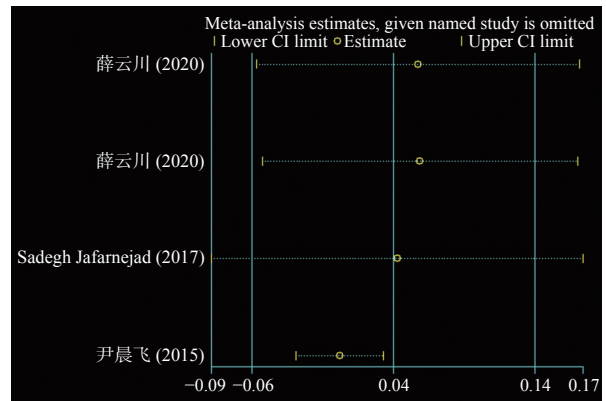


图 18 髋关节骨密度的敏感性分析

Fig. 18 Sensitivity analysis of bone mineral density in the hip joint

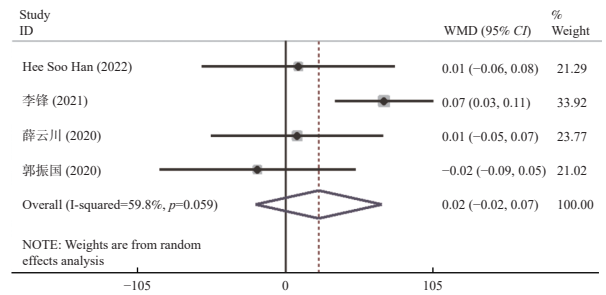


图 19 颈椎骨密度的异质性分析

Fig. 19 Heterogeneity analysis of cervical bone mineral density

钙吸收在骨稳态中发挥着关键作用，但最近的研究强调了肠道微生物群在调节骨重塑中的主要作用^[16]。相关的研究已经明确地表明，肠道对骨骼有一定影响。发生这种情况的一种方式是通过调节矿物质吸收，矿物质吸收是健康骨骼所必需的，包括钙、磷和镁^[17]。此外，肠促胰岛素和血清素等肠道衍生因素也会不同程度的影响骨转换^[18]。

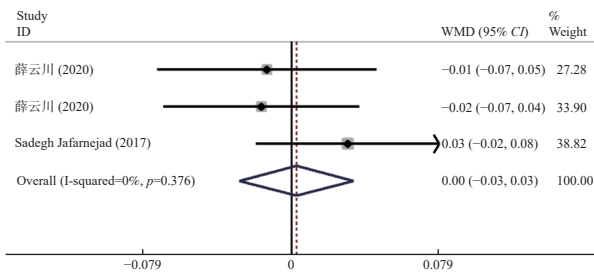


图 20 髋关节骨密度的异质性分析

Fig. 20 Heterogeneity analysis of bone mineral density in the hip joint

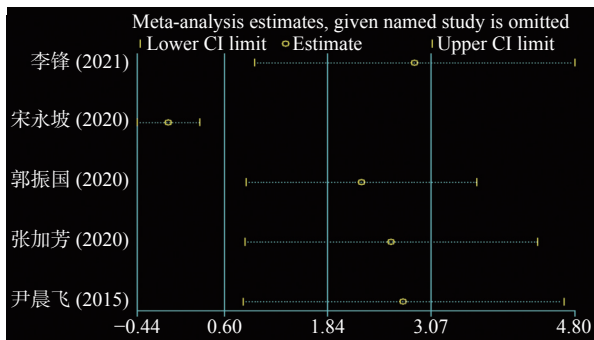


图 21 骨钙素的敏感性分析

Fig. 21 Sensitivity analysis of osteocalcin

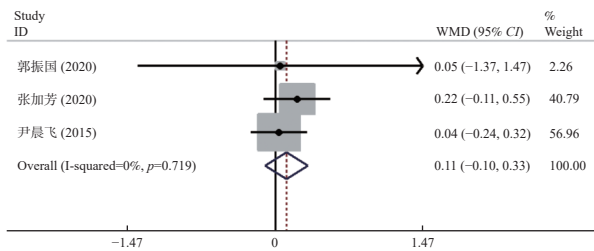


图 22 骨钙素的异质性分析

Fig. 22 Heterogeneity analysis of osteocalcin

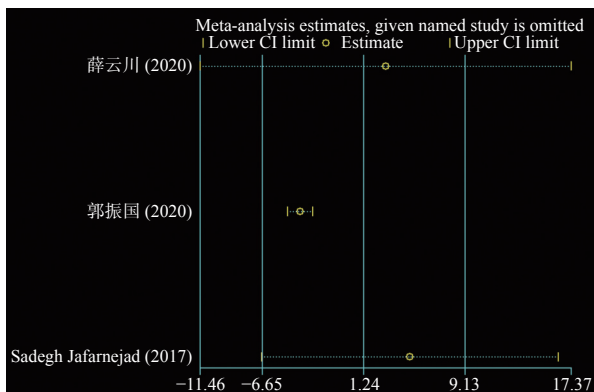


图 23 甲状旁腺激素的敏感性分析

Fig. 23 Sensitivity analysis of parathyroid hormone

有相关研究通过益生菌对无菌小鼠的作用的研究证明了肠道微生物组在调节骨生理学方面的影响^[19-20]。在这些研究中,使用无菌小鼠、传统小

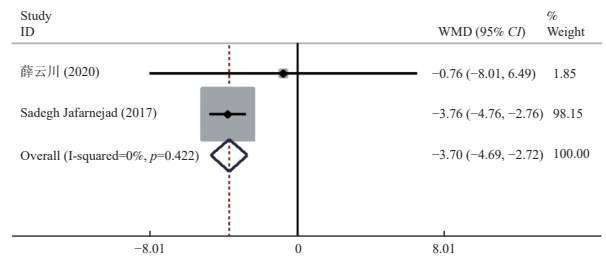


图 24 甲状旁腺激素的异质性分析

Fig. 24 Heterogeneity analysis of parathyroid hormone

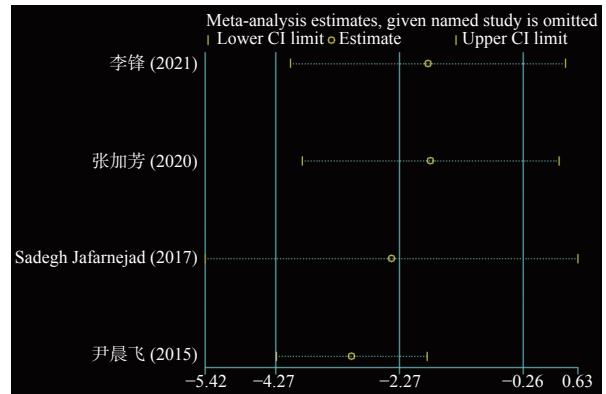


图 25 碱性磷酸酶的敏感性分析

Fig. 25 Sensitivity analysis of alkaline phosphatase

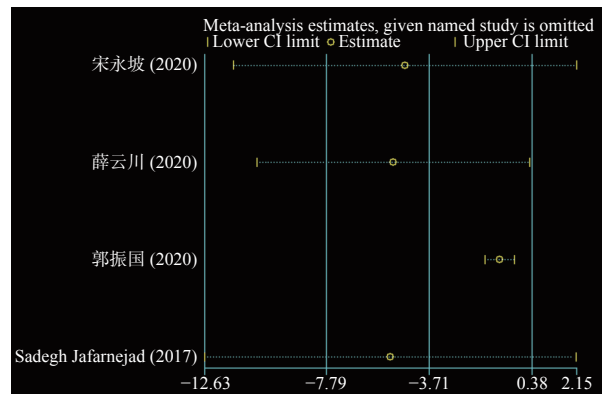


图 26 维生素 D 的敏感性分析

Fig. 26 Sensitivity analysis of vitamin D

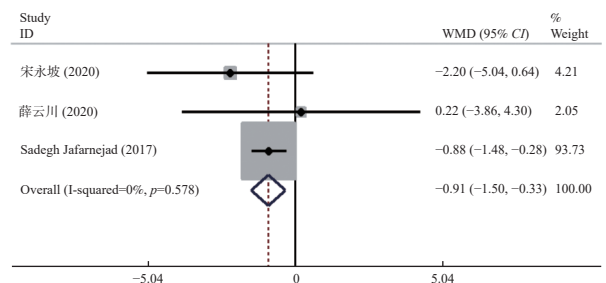


图 27 维生素 D 的异质性分析

Fig. 27 Heterogeneity analysis of vitamin D

鼠和正常微生物群定植的无菌小鼠来研究肠道微生物群在骨骼中的作用,研究结果表示,与传统

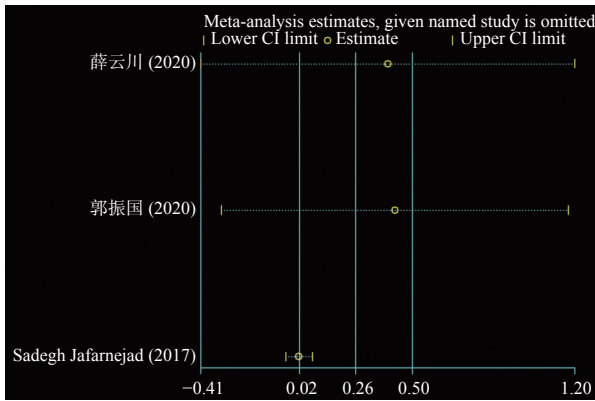


图 28 血钙浓度的敏感性分析

Fig. 28 Sensitivity analysis of blood calcium concentration

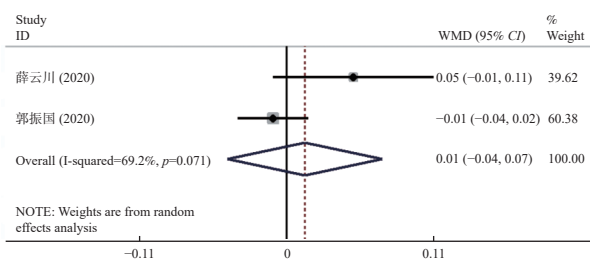


图 29 血钙浓度的异质性检验

Fig. 29 Heterogeneity of serum calcium concentrations

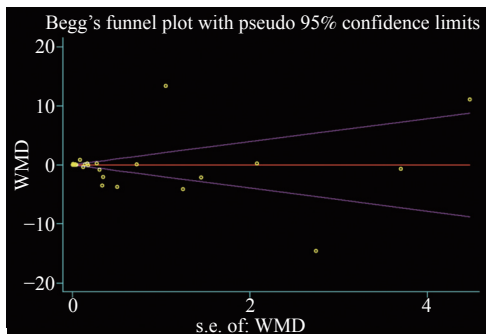


图 30 研究指标偏倚检验的漏斗图

Fig. 30 Funnel plot of the study for the test of bias for the indicator

小鼠相比，无菌小鼠的骨量明显更高，无菌小鼠的每个骨表面的破骨细胞的数量也相对明显减少，骨髓中 CD4⁺T 细胞和破骨细胞前体的频率也相对减少。然而，微生物群在骨骼发育中所发挥的确切作用并没有完全证实，因为有相关研究也显示传统小鼠和无菌小鼠之间的骨密度没有明显差异^[20]。这也表明微生物群对骨骼健康的影响是复杂的且需要我们长期去验证及证实。

但是，益生菌可以作为辅助治疗在调节骨骼健康方面的作用的证据更为有力。益生菌存在于口腔、皮肤、泌尿和生殖器官等粘膜以及肠道中，

它在不同的位置需要呈现出特定的特征，例如在胃肠道系统中的存活(酸和胆汁耐受性)、表型和基因型稳定性、对粘膜表面的粘附、抗生素耐药性、抗菌物质的产生以及能力抑制已知病原体^[21-23]。近年来，与益生菌相关研究的发表的多项研究表明，补充益生菌对健康和病理状态下的骨骼健康都有潜在益处。益生菌可以作为膳食补充剂，当摄入足够量时，有益于治疗和预防病理状况^[24-25]。众所周知，益生菌可以通过调节肠腔 pH 值、分泌抗菌肽、通过增加粘液产生增强屏障功能、调节宿主免疫系统以及改变肠道微生物群来影响肠道^[24-27]。但这些机制中哪一种对于骨骼有益作用很重要尚不清楚。因此有学者及专家对此做了一系列研究，发现罗伊氏乳杆菌可降低空肠和回肠中炎性细胞因子 TNF- α 的表达，与未经治疗的对照组相比，会导致股骨和椎骨骨小梁密度、骨小梁数量明显增加^[28]，但血清抗酒石酸性磷酸酶 (tarttrate resistant acid phosphatase, TRAP) 水平没有观察到差异。但从此研究也可以看出罗伊氏乳杆菌能够对骨密度产生有益的影响。在研究肠道菌群影响骨骨骼机制的过程中，有对小鼠模型的一项研究显示，含有干酪乳杆菌、罗伊氏乳杆菌和格氏乳杆菌的酸奶治疗大鼠可增加钙吸收，与对照组相比，实验组的小鼠骨矿物质含量 (bone mineral content, BMC) 明显升高^[29]，但具体是哪种菌群对骨骼有益，还需进一步研究。因而，经由摄取益生菌来转变肠道微生物群很可能是一种可行的治疗策略，可以在致使骨质流失和骨质疏松症的各种条件下调节骨重塑，进而有效辅助医治骨质疏松症。

虽然本研究结果显示，在传统的治疗方案上加用益生菌治疗，或可进一步使患者在延缓骨质疏松和降低胃肠道不良反应方面受益，但本研究仍存在一定的局限性，包括:(1)本研究纳入的文献多为小样本随机对照试验，试验组最大样本量为 100 例，对照组为 100 例，易受其他因素的影响而造成偏倚的产生；(2)因为纳入的文章数目限制，无法对益生菌的种类和干涉时间进一步亚组分析；(3)大多数文章没有对患者进行长期随访，对患者的受益评估仅限于干预期间；(4)由于受试者的饮食结构是不完全一致的，益生菌和肠道菌群的相互作用结果无法进一步评估；(5)因为益生菌对骨质疏松的相关性研究较少，因此符合条件的研究相对较少，故可能会影响最终结局。综上所述，在传统方案上面加用益生菌治疗，具有一

定的潜力,但仍需要进一步纳入更多 RCT 实验增加结果的可靠性。

【参考文献】

- [1] Aibar-Almazán A, Voltes-Martínez A, Castellote-Caballero Y, et al. Current status of the diagnosis and management of osteoporosis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(16): 9465.
- [2] 赵宗权, 吴贻红, 汤振源, 等. 老年骨质疏松症流行病学调查及预防措施研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(7): 994-997.
- [3] Curry S J, Krist A H, Owenvmmms D K, et al. Screening for osteoporosis to prevent fractures: US Preventive Services Task Force recommendation statement[J]. *Jama*, 2018, 319(24): 2521-2531.
- [4] van der Burgh A C, de Keyser C E, Zillikens M C, et al. The effects of osteoporotic and non-osteoporotic medications on fracture risk and bone mineral density[J]. *Drugs*, 2021, 81(16): 1831-1858.
- [5] Wu Y, Yang Y, Wang L, et al. Effect of Bifidobacterium on osteoclasts: TNF- α /NF- κ B inflammatory signal pathway-mediated mechanism[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14: 1109296.
- [6] Song S, Guo Y, Yang Y, et al. Advances in pathogenesis and therapeutic strategies for osteoporosis[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2022, 237: 108168.
- [7] Xu X, Jia X, Mo L, et al. Intestinal microbiota: a potential target for the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *Bone Research*, 2017, 5(1): 1-18.
- [8] Han H S, Kim J G, Choi Y H, et al. Effect of Lactobacillus Fermentum as a Probiotic Agent on Bone Health in Postmenopausal Women[J]. *Journal of Bone Metabolism*, 2022, 29(4): 225.
- [9] 李锋, 龚继承, 汪群力, 等. 益生菌对绝经后骨质疏松患者骨代谢的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(11): 2356-2359.
- [10] 宋永坡, 郭英欣, 李嘉萍. 补充双歧杆菌四联活菌片对糖尿病性骨质疏松患者骨代谢指标影响的研究[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis/Zhongguo Guzhi Shusong Zazhi*, 2020, 26(2): 291-293.
- [11] 薛云川. 乳双歧杆菌 M8 治疗原发性中, 低骨折风险患者的临床疗效初步分析[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2020.
- [12] 郭振国. 益生乳酸菌对绝经后女性骨质疏松影响的临床研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2020.
- [13] 张加芳, 钟继平, 聂达荣, 等. 益生菌制剂对绝经后骨质减少女性患者骨骼状态的改善作用[J]. *中国微生态学杂志*, 2018, 30(12): 1440-1443.
- [14] Jafarnejad S, Djafarian K, Fazeli M R, et al. Effects of a multispecies probiotic supplement on bone health in osteopenic postmenopausal women: a randomized, double-blind, controlled trial[J]. *Journal of the American College of Nutrition*, 2017, 36(7): 497-506.
- [15] 尹晨飞. 乳酸杆菌治疗女性绝经后骨质疏松的临床疗效分析[D]. 太原: 山西医科大学, 2022.
- [16] He Y, Chen Y. The potential mechanism of the microbiota-gut-bone axis in osteoporosis: a review[J]. *Osteoporosis International*, 2022, 33(12): 2495-2506.
- [17] Wang J, Xing F, Sheng N, et al. Associations of the dietary magnesium intake and magnesium depletion score with osteoporosis among American adults: Data from the national health and nutrition examination survey[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2022, 9: 883264.
- [18] Fujimoto K, Yamanouchi K, Kishi T. Role of the gastrointestinal tract on therapeutic approach to obesity[J]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi= The Japanese Journal of Gastro-enterology*, 2021, 118(6): 500-504.
- [19] Sjögren K, Engdahl C, Henning P, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice. [J] *Bone Miner Res*. 2012;27(6): 1357-1367.
- [20] Aboushaala K, Wong A Y L, Barajas J N, et al. The human microbiome and its role in musculoskeletal disorders[J]. *Genes*, 2023, 14(10): 1937.
- [21] Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda F J, Gil-Campos M, et al. Mechanisms of action of probiotics[J]. *Advances in nutrition*, 2019, 10(suppl_1): S49-S66.
- [22] Kim D E, Kim J K, Han S K, et al. Lactobacillus plantarum NK3 and Bifidobacterium longum NK49 alleviate bacterial vaginosis and osteoporosis in mice by suppressing NF- κ B-Linked TNF- α expression[J]. *Journal of medicinal food*, 2019, 22(10): 1022-1031.
- [23] Lan H, Liu W H, Zheng H, et al. Bifidobacterium lactis BL-99 protects mice with osteoporosis caused by colitis via gut inflammation and gut microbiota regulation[J]. *Food & Function*, 2022, 13(3): 1482-1494.

- [24] Xiaomeng Y, C U D, E M L, et al. Murine gut microbiome Meta-analysis reveals alterations in carbohydrate Metabolism in response to aging[J]. *mSystems*, 2022, 7(2): e0124821–e0124821.
- [25] Su J, Wu T, Cao S, et al. Screening and characterization of a β -xylosidase from *Bifidobacterium breve* K-110 and its application in the biotransformation of the total flavonoids of epimedium to icariin with α -l-rhamnosidase[J]. *Bioorganic Chemistry*, 2023, 132: 106364.
- [26] Mayerhofer R, Fröhlich E E, Reichmann F, et al. Diverse action of lipoteichoic acid and lipopolysaccharide on neuroinflammation, blood-brain barrier disruption, and anxiety in mice[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2017, 60: 174–187.
- [27] Justino P F C, Franco A X, Pontier-Bres R, et al. Modulation of 5-fluorouracil activation of toll-like/MyD88/NF- κ B/MAPK pathway by *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 probiotic[J]. *Cytokine*, 2020, 125: 154791.
- [28] Behera J, Ison J, Voor M J, et al. Probiotics stimulate bone formation in obese mice via histone methylations[J]. *Theranostics*, 2021, 11(17): 8605.
- [29] Seijo M, Bonanno M S, V é nica C I, et al. A yoghurt containing galactooligosaccharides and having low - lactose level improves calcium absorption and retention during growth: experimental study[J]. *International Journal of Food Science & Technology*, 2022, 57(1): 48–56.