

- 家共识编写组. 抗结核新药贝达喹啉临床应用专家共识. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6):461-466. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.06.005.
- [10] Padayatchi N, Bionghi N, Osman F, et al. Treatment outcomes in patients with drug-resistant TB-HIV co-infection treated with bedaquiline and linezolid. Int J Tuberc Lung Dis, 2020, 24(10):1024-1031. doi:10.5588/ijtld.20.0048.
- [11] 中华医学会结核病学分会. 抗结核新药贝达喹啉临床应用专家共识(2020年更新版). 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(2):81-87. doi:10.3760/cma.j.cn112147-20200714-00805.
- [12] Lifan Z, Sainan B, Feng S, et al. Linezolid for the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis, 2019, 23(12):1293-1307. doi:10.5588/ijtld.18.0822.
- [13] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021年版). 中国艾滋病性病, 2021, 27(11):1182-1201. doi:10.13419/j.cnki.aids.2021.11.02.

(收稿日期:2021-12-15)

(本文编辑:王然)

2 型糖尿病合并肺结核患者感染新型冠状病毒病例报告

孙桂香¹ 王娜² 王裕康³ 仲昭亿⁴ 李晓娜⁴ 汪求真⁴ 刘玉峰²

【关键词】 糖尿病; 结核,肺; 冠状病毒感染; 共病现象

【中图分类号】 R521; R563.1; R81

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者由于免疫功能低下,增加了其罹患肺结核(pulmonary tuberculosis, PTB)的风险,并且与不良治疗结局密切相关。在 2 型糖尿病合并肺结核(T2DM-PTB)的患者中,合并新型冠状病毒肺炎(简称“新冠肺炎”)的病例很少报告。为此,笔者报道 1 例成年 T2DM-PTB 合并重型新冠肺炎患者的临床表现及实验室检查结果,以为临床治疗提供参考。

临床资料

患者,男,58 岁,主诉“咳嗽、咳痰、咯血 2 d”。患者于 2020 年 9 月 7 日无明显诱因出现咳嗽、咳白痰伴咯血,约 10 ml/d,为鲜红血,伴乏力及活动后胸闷、憋气,无发热、胸痛,无盗汗。门诊查痰抗酸杆菌(++++),确诊“继发性肺结核,复治(涂阳)”;鼻咽拭子检测新型冠状病毒核酸阴性。遂于 2020 年 9 月 9 日住院治疗。

既往史:T2DM 病史 10 余年,血糖控制不良,应用胰岛

素“优泌乐 25”控制血糖,空腹血糖 22.1 mmol/L。2017 年查体发现肺内阴影,确诊为继发性肺结核、结核性胸膜炎;予异烟肼(0.3 g, 1 次/d)、利福平(0.6 g, 1 次/d)、乙胺丁醇(0.75 g, 1 次/d)、吡嗪酰胺(0.75 g, 2 次/d),规范治疗 6 个月余。

入院查体:体温:36.7℃,脉搏:95 次/min,呼吸频率:20 次/min,血压:112/68 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),身高:167 cm,体质量:52 kg。患者发育状态正常,营养状况较差,自主体位,正常面容,神志清,正常步态,语言清晰,查体合作。皮肤黏膜无黄染,无皮疹、皮下出血,无皮下结节、瘢痕,皮下无水肿,毛发分布正常,无肝掌、蜘蛛痣。全身浅表淋巴结无肿大;桶状胸,乳房发育正常,胸骨无压痛。肺部呼吸运动正常,呼吸规整,无胸膜摩擦感、无皮下捻发感。叩诊过清音,听诊双肺呼吸音低,右上肺可闻及少量湿性啰音,无胸膜摩擦音。心腹部无异常。双下肢无水肿。完善各项检查,结果显示,痰抗酸杆菌染色:阳性, C-反应蛋白:29.00 mg/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST):35.7 U/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT):14 U/L, AST/ALT:2.55,谷氨酰转氨酶:210 U/L,总胆红素:21.9 μmol/L,总蛋白:67.4 g/L,白蛋白:31.2 g/L,球蛋白:36.2 g/L,白蛋白和球蛋白比值:0.9,肌酐:23.0 μmol/L,葡萄糖:9.78 mmol/L,糖化血红蛋白:8.60%,淋巴细胞计数:0.93×10⁹/L。

入院给予止血、降血糖,抗结核治疗方案:异烟肼(0.3 g, 1 次/d)、利福平(0.6 g, 1 次/d)、乙胺丁醇(0.75 g, 1 次/d)、吡嗪酰胺(0.75 g, 2 次/d),治疗 25 d。9 月 23 日胸部 CT 扫描显示双肺可见较多形态不规则的斑片状阴影,右肺上叶、中叶较著,部分较密实,可见虫噬样空洞及含气支气管征,伴纤维索条状影,双上肺见少许散在小泡状低密度影,右侧胸内壁见不规则增厚,并见少许液体密度影及纤维粘连影(图 1,2)。



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.19982/j.issn.1000-6621.20210598

基金项目:国家自然科学基金(81472983)

作者单位: ¹ 青岛市第三人民医院呼吸内科,青岛 266011; ² 青岛市胸科医院胸一科,青岛 266011; ³ 青岛市城阳区疾病预防控制中心学校卫生科,青岛 266011; ⁴ 青岛大学公共卫生学院,青岛 266011

通信作者:汪求真, Email: kevin_1971@126.com; 刘玉峰, Email: liuyufengqd@126.com

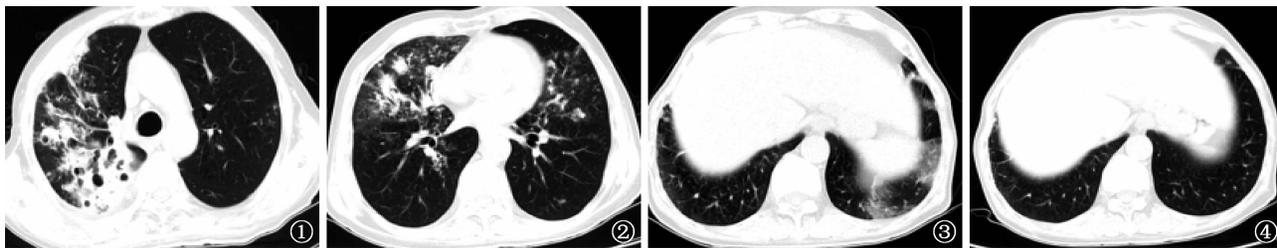


图 1、2 患者 2020 年 9 月 23 日胸部 CT 扫描显示双肺多发斑点,右肺上叶多发空腔,符合肺结核影像学特征 图 3 患者 2020 年 10 月 11 日胸部 CT 扫描显示肺下叶出现新的磨玻璃影 图 4 患者 2020 年 10 月 22 日胸部 CT 扫描显示病灶部分吸收

表 1 患者治疗过程中主要实验室检查结果

检测指标	2020 年 9 月 9 日	2020 年 10 月 13 日	2020 年 10 月 22 日	2020 年 10 月 25 日
血红蛋白(g/L)	103 ↓	93 ↓	72 ↓	79 ↓
白细胞计数($\times 10^9/L$)	5.08	7.51	5.38	8.67
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	0.93	0.71 ↓	0.64 ↓	1.13
白蛋白(g/L)	28.6 ↓	23.8 ↓	30.6 ↓	/
乳酸脱氢酶(U/L)	256	/	245	/
C-反应蛋白(mg/L)	65.14 ↑	56.39 ↑	48.67 ↑	88.00 ↑
D-二聚体(ng/ml)	280.00	1800.00 ↑	1030.00 ↑	/
氧合指数(mm Hg)	/	291	332	313

注 1 mm Hg=0.133 kPa;“↓”表示低于正常值;“↑”表示高于正常值;“/”表示该时间点未进行检测;2020 年 9 月 9 日患者新型冠状病毒核酸检查阴性;10 月 10—11 日患者两次鼻咽拭子检测新型冠状病毒核酸均为阳性,10 月 13 日患者确诊为重型新型冠状病毒肺炎;10 月 18 日调整为普通型新型冠状病毒肺炎;10 月 24—25 日两次鼻咽拭子检测新型冠状病毒核酸呈阴性;10 月 26 日患者符合新冠肺炎出院标准,治愈出院

患者于 2020 年 10 月 4 日好转出院。10 月 10 日因咳嗽加重再次入院,鼻咽拭子检测新型冠状病毒核酸阳性,10 月 11 日鼻咽拭子检测新型冠状病毒核酸仍然呈阳性,胸部 CT 扫描显示双肺多发形态不规则斑片影,主要为双肺胸膜下磨玻璃渗出表现,以间质性病变为主(图 3),与 9 月 23 日相比双肺下叶磨玻璃影为新发,以左下肺为著。这些表现考虑为新冠肺炎表现。

患者于 2020 年 10 月 12 日转入定点医院进行救治。入院后给予湿化氧疗,阿比多尔抗病毒治疗(200 mg, 3 次/d),继续进行原抗结核药物方案治疗,给予胰岛素控制血糖,并采取营养支持治疗。流行病学调查显示患者在抗结核治疗期间感染了新型冠状病毒。

2020 年 10 月 13 日,患者氧合指数 ≤ 300 mm Hg,淋巴细胞计数: $0.71 \times 10^9/L$,糖化血红蛋白:9.40%。根据第八版新冠肺炎诊疗方案,患者确诊为重型新冠肺炎。

经专家会诊后,调整原治疗方案,停用阿比多尔,使用法比拉韦、新冠肺炎患者恢复期血浆和经鼻高流量吸氧治疗,给予异烟肼(0.3 g, 1 次/d)、利福平(0.6 g, 1 次/d)、盐酸莫西沙星(0.6 g, 1 次/d)、乙胺丁醇(0.75 g, 1 次/d)和利奈唑胺(0.6 g, 1 次/d)抗结核治疗,同时给予胸腺法新、丙种球蛋白免疫调节治疗,给予患者沙格列汀(5 mg, 口服, 1 次/d)、阿卡波糖(100 mg, 3 次/d)、胰岛素注射液(早餐前 10 IU、午餐前 8 IU、晚餐前 12 IU)、睡前皮下注射甘精胰岛素(18 IU)控制血糖。由于患者营养不良,给予患者高蛋白饮食、静脉

输注白蛋白、氨基酸和叶酸等营养补充剂支持治疗。患者的临床情况趋于稳定,但出现间断性发热,发热特点为午后低热,体温最高 38 °C,无明显不适,饮水对症处理,持续 1~2 h,体温降为正常,考虑可能与肺结核有关。10 月 18 日调整为普通型新冠肺炎。10 月 22 日复查胸部 CT 扫描,显示左肺下叶病灶部分吸收(图 4)。10 月 24 日,鼻咽拭子检测新型冠状病毒核酸呈阴性,且第 2 天保持阴性。10 月 26 日,患者符合新冠肺炎出院标准,治愈出院。出院后继续应用抗结核药物治疗,继续检测血糖,使血糖控制处于理想水平。患者治疗过程中的各项检查主要结果见表 1。

讨 论

糖尿病是一种常见的内分泌代谢性疾病,相关研究证明,T2DM 患者大多数存在淋巴细胞亚群改变及细胞免疫功能缺陷,是发生肺结核的高危人群。糖尿病患者往往会因为微循环障碍、免疫功能下降等因素导致对结核分枝杆菌易感,再加上糖脂代谢紊乱促进结核分枝杆菌的生长繁殖。反之,肺结核的发热与中毒症状也会加重患者胰腺功能失调,从而影响胰岛素的生成及功能,进一步加重糖尿病病情。由此可见,肺结核和糖尿病两者相互影响,同时两病共患的临床治疗难度较高。

本文中,笔者报告了 1 例 T2DM-PTB 合并重型新冠肺炎患者的临床诊疗过程。该患者有十余年的 T2DM 病史,合并肺结核病史 3 年。在 T2DM-PTB 基础上感染新型冠状

病毒后,患者症状严重,化验检查淋巴细胞计数持续减少,低于最低限(正常淋巴细胞计数: $0.2 \times 10^9/L \sim 0.44 \times 10^9/L$) 15%~48%。据报道,患有糖尿病的新冠肺患者的淋巴细胞计数低于无糖尿病患者,特别是在血糖控制不良的患者中^[1]。与新冠肺炎相关的淋巴细胞减少症是一项重要的病理发现。淋巴细胞计数的明显减少或快速减少可能在重型新冠肺炎的发病机制中发挥了作用。淋巴细胞减少导致抗病毒和免疫调节缺陷。因此,针对淋巴细胞增殖或防止淋巴细胞凋亡的药物[如白细胞介素-2(IL-2)、IL-7 或程序性细胞死亡蛋白 1 抑制剂]可以帮助重症患者预防淋巴细胞减少或恢复淋巴细胞计数^[2]。糖尿病患者的免疫力下降,考虑为患者的高血糖抑制了机体淋巴细胞及巨噬细胞对 IL-10 进行释放,降低多形核白细胞吞噬等作用,导致患者免疫细胞数量大量减少。针对该症状,给予患者胸腺法新、丙种球蛋白免疫调节治疗及中药综合治疗,患者病情逐步得到控制。血管紧张素转化酶 2(ACE2)已被确定为新型冠状病毒的功能宿主受体,血糖控制不良与 ACE2 表达改变和新冠肺炎的严重程度和进展有关^[3-4]。有研究指出,与糖化血红蛋白为 6.5%~7.0%的患者相比,糖化血红蛋白 $\geq 7.6\%$ 的糖尿病患者发生新冠肺炎相关死亡的风险更高^[5];糖尿病患者血糖水平控制良好者发生不良治疗结局和死亡的风险下降^[6]。针对患者血糖控制不良的情况,给予患者沙格列汀、阿卡波糖、胰岛素注射液等,患者血糖情况较前好转。患者危重症期间的血糖受病情波动和治疗等多种因素的干扰,增加了血糖控制的难度,因此,需反复监测血糖变化,便于及时调整治疗方案。针对 T2DM-PTB 合并新冠肺炎患者调节免疫及控制血糖是治疗的重要方面之一。

该患者存在明显营养不良,主要表现为贫血和低蛋白血症,血红蛋白最低为 72 g/L,白蛋白最低为 23.8 g/L。一项荟萃分析表明,低白蛋白血症使重症新冠肺炎发生的风险增加了 12.6 倍(95%CI: 7.50~21.10)^[7]。此外,贫血在严重的新冠肺炎患者中很普遍,并且还与治疗时间延长和治疗效果不佳有关^[8]。这主要是氧输送受损和组织氧合不足所致。因此,治疗中对该患者持续的营养支持可能是其病情好转的重要原因之一。

本例患者的临床诊疗提示,T2DM-PTB 患者免疫功能低下,是罹患重症和危重症新冠肺炎的高危人群。T2DM-PTB 合并新冠肺炎时,如果是轻型和普通型新冠肺炎,可以继续

原抗结核治疗方案,同时结合抗病毒治疗、中医治疗及适当休息,以治疗新冠肺炎,同时将患者的血糖水平控制在适宜的范围对其改善新冠肺炎的整体预后也具有重要的意义;如果合并重型和危重型新冠肺炎,则抗结核治疗方案要加强,同时采取更有效的控糖措施,以防止结核病的进展和降低糖尿病急性并发症的风险,可以考虑加用莫西沙星和利奈唑胺,并对新冠肺炎做好支持治疗,包括呼吸支持治疗(吸氧、无创呼吸、有创呼吸、体外膜肺氧合)、营养支持治疗、免疫支持治疗、中医治疗等。

参 考 文 献

- [1] Chen X, Chen Y, Wu C, et al. Coagulopathy is a major extrapulmonary risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19 with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(2): e001851. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001851.
- [2] Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*, 2020, 75(7): 1564-1581. doi: 10.1097/md.00000000000020844.
- [3] Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Mol Metab*, 2020, 39: 101044. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101044.
- [4] Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*, 2020, 251(3): 228-248. doi: 10.1002/path.5471.
- [5] Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(10): 823-833. doi: 10.1016/s2213-8587(20)30271-0.
- [6] Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*, 2020, 31(6): 1068-1077. e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.
- [7] Aziz M, Fatima R, Lee-Smith W, et al. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 2020, 24(1): 255. doi: 10.1186/s13054-020-02995-3.
- [8] Bellmann-Weiler R, Lanser L, Barkert R, et al. Prevalence and Predictive Value of Anemia and Dysregulated Iron Homeostasis in Patients with COVID-19 Infection. *J Clin Med*, 2020, 9(8): 2429. doi: 10.3390/jcm9082429.

(收稿日期:2021-10-09)

(本文编辑:李敬文)