

• 论著 •

益生菌联合肠内营养对肺结核与 2 型糖尿病
共病伴营养不良患者治疗效果分析

唐寒梅 张胜康 颜觅 袁聃 曹涵涓 张小兵 白丽琼 易恒仲 唐细良

【摘要】 目的 探索益生菌联合肠内营养对肺结核与 2 型糖尿病共病(pulmonary tuberculosis-type 2 diabetes mellitus, PTB-T2DM)伴营养不良患者的治疗效果。**方法** 自 2018 年 1 月 5 日开始按随机数字表将湖南省胸科医院收治的 PTB-T2DM 伴营养不良患者分别纳入观察组和对照组,至 2020 年 12 月 15 日观察组 75 例,平均年龄(60.8 ± 8.6)岁;对照组 72 例,平均年龄(57.9 ± 10.6)岁。对照组予以常规的抗结核治疗、降糖和低 GI 型肠内营养液治疗;观察组在对照组的治疗方案基础上联合益生菌治疗。观察两组患者营养治疗前与治疗 14 d 后血红蛋白(Hb)、白蛋白(Alb)、体质量指数(BMI)等指标的变化。观察两组患者在营养治疗期间恶心、呕吐等胃肠道不良反应发生情况。**结果** 营养治疗 14 d 后,观察组 Hb、Alb、BMI 值分别为(104.69 ± 16.37) g/L、(32.80 ± 6.76) g/L、 19.23 ± 3.04 ,高于对照组的(100.80 ± 15.59) g/L、(32.44 ± 4.77) g/L、 20.38 ± 3.11 ,差异均有统计学意义(t 值分别为 2.667、2.023、2.288, P 值分别为 0.008、0.046、0.023)。观察组患者腹胀、便秘发生率分别为 5.33%(4/75)、2.67%(2/75),低于对照组的 18.06%(13/72)、12.50%(9/72),差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 5.841 和 5.131, P 值分别为 0.016 和 0.024)。观察组腹泻发生率为 1.33%(1/75),低于对照组的 9.72%(7/72),差异有统计学意义(Fisher 精确概率法, $P=0.031$)。**结论** 益生菌联合肠内营养能更好地改善 PTB-T2DM 伴营养不良患者的营养状况,改善患者预后,且不良反应少。

【关键词】 结核,肺; 糖尿病,2 型; 营养评价; 益生菌; 对比研究

Analysis of the therapeutic effect of probiotics combined with enteral nutrition on patients with comorbidity of tuberculosis and type 2 diabetes with malnutrition TANG Han-mei, ZHANG Sheng-kang, YAN Mi, YUAN Dan, CAO Han-juan, ZHANG Xiao-bing, BAI Li-qiong, YI Heng-zhong, TANG Xi-liang. Hunan Chest Hospital, Changsha 410013, China

Corresponding authors: YI Heng-zhong, Email: 46498321@qq.com; TANG Xi-liang, Email: 289751301@qq.com

【Abstract】 Objective To assess the effects of probiotics combined with enteral nutrition on patients with comorbidity of pulmonary tuberculosis-type 2 diabetes mellitus (PTB-T2DM) with malnutrition. **Methods** Since January 5, 2018, patients with PTB-T2DM and malnutrition admitted in Hunan Chest Hospital were randomly allocated in observation group and control group using random number table. By December 15, 2020, 150 patients were enrolled in the study, 75 in the observation group (age: (60.8 ± 8.6) years) and 72 in the control group (age: (57.9 ± 10.6) years). The control group was treated with conventional anti-tuberculosis treatment, hypoglycemic diet and low GI enteral nutrition solution; the observation group was prescribed with probiotics additionally. Hemoglobin (Hb), albumin (Alb) and body mass index (BMI) were assessed before and after 14 days' nutritional treatment. The occurrences of gastrointestinal adverse reactions such as nausea and vomiting during the nutritional treatment of those two groups were observed. **Results** After 14 days' nutritional treatment, a significantly higher proportion of patients in the observation group had meaningful clinical response than in the control group based on the Hb, Alb and BMI ((104.69 ± 16.37) g/L, (32.80 ± 6.76) g/L and 19.23 ± 3.04 vs (100.80 ± 15.59) g/L, (32.44 ± 4.77) g/L and 20.38 ± 3.11 , t values were 2.667, 2.023, 2.288, and P values were 0.008, 0.046, 0.023, respectively). The incidence of abdominal distension, diarrhea and constipation were lower in the observation group compared with the control group (5.33% (4/75), 2.67% (2/75) vs 18.06% (13/72), 12.50%



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:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.10.010

基金项目:湖南省自然科学基金(2019JJ80044);湖南省科技创新平台与人才计划(2018SK7003)

作者单位:410013 长沙,湖南省胸科医院

通信作者:易恒仲, Email: 46498321@qq.com; 唐细良, Email: 289751301@qq.com

(9/72), respectively, χ^2 of abdominal distension and constipation were 5.841 and 5.131, P values were 0.016, 0.024, respectively). The incidence of diarrhea was using performed by Fisher's exact test, it shown that the observation group had lower incidence than control group (1.33% (1/75) vs 9.72% (7/72)). **Conclusion** Probiotics combined with enteral nutrition can significantly improve the nutritional status and prognosis of PTB-T2DM patients with malnutrition.

【Key words】 Tuberculosis, pulmonary; Diabetes mellitus, type 2; Nutritional assessment; Probiotics; Comparative study

近年来,肺结核与 2 型糖尿病共病(pulmonary tuberculosis-type 2 diabetes mellitus, PTB-T2DM)^[1]在临床上越来越常见,根据结核病发病的病因分析,成人结核病发病患者中有 15% 是由糖尿病因素引起^[2]。已有研究表明,T2DM 患者发生结核病风险是普通人群的 3.59 倍^[3]。这对全球的结核病防控造成了很大的威胁。T2DM 患者由于代谢紊乱、营养不良、免疫功能受损,导致易并发肺结核,PTB 和 T2DM 都是慢性消耗性疾病,并发时症状严重,病情进展较快,治疗效果欠佳,营养不良发生率达到 35.6%~71.2%^[4-6],是结核病患者中需要重点监控及加强管理的一类人群。因此,营养支持是 PTB-T2DM 患者辅助治疗的重要措施。本研究在糖尿病型专用肠内营养制剂的基础上加用益生菌,探索对 PTB-T2DM 伴营养不良患者的治疗效果,旨在为准确评价 PTB-T2DM 患者营养状况并制定相关营养干预措施提供依据。

资料和方法

一、研究对象

按随机数字表法将 2018 年 1 月 5 日开始在湖南省胸科医院收治的 PTB-T2DM 伴营养不良的患者纳入观察组和对照组,至 2020 年 12 月 15 日观察组共纳入 75 例,其中男 60 例(80.0%),女 15 例(20.0%),年龄范围 18~80 岁,平均年龄(60.8±8.6)岁,营养风险筛查(nutritional risk screening 2002, NRS2002)评分为(4.5±0.9)分;对照组纳入 75 例,治疗期间,因不能继续营养治疗剔除 3 例,最终纳入 72 例,其中男 51 例(70.8%),女 21 例(29.2%),年龄范围 18~83 岁,平均年龄(57.9±10.6)岁,NRS2002 评分为(4.4±0.9)分。两组纳入患者的性别分布($\chi^2=2.117, P=0.145$)、年龄($t=1.020, P=0.311$)、NRS2002 评分($t=0.684, P=0.495$),差异均无统计学意义,具有可比性。

二、纳入、排除和剔除标准

1. 纳入标准:(1)年龄 18~85 岁;(2)初治肺结核患者;(3)并发 T2DM 患者;(4)伴有营养不良患者。PTB 的诊断符合《WS 288—2017 肺结核诊断》^[7]标准,T2DM 诊断符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[8],PTB 患者营养不良诊断是经营养科医生根据《结核病营养治疗专家共识》^[9]专业评估后判定。

2. 排除标准:(1)严重心、肝、肾疾病,肿瘤,以及患自身免疫性疾病的患者;(2)严重糖尿病并发症的患者(糖尿病足、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变等);(3)不能接受抗结核、降糖药品治疗,以及有肠内营养禁忌证患者;(4)不愿意参与研究的患者。

3. 剔除标准:治疗依从性差,中途不能继续营养治疗。

三、样本量计算

采用优劣性临床试验的样本量计算公式: $n = (U_\alpha + U_\beta)^2 2P(1-P)/(P_1 - P_0)^2$ 。 n 为每一组所需要的样本量,其中 α 取 0.05, β 取 0.1, P_0 取 50.1%, P_1 取 25.5%^[10],计算得 $n = (1.65 + 1.28)^2 \times 2 \times 0.378 \times (1 - 0.378) / (0.255 - 0.501)^2 \approx 68$ 例,考虑 10% 的失访,各组需纳入 75 例患者,拟需纳入研究对象 150 例。

四、研究方法

纳入患者给予抗结核药品治疗及降糖药品等常规治疗并进行糖尿病饮食宣教。且两组患者均在入组后 24 h 内给予本院营养科配制的低 GI 型肠内营养液,营养液制剂配制标准:粉剂(低 GI 型全营养素 50 g、乳清蛋白 30 g、谷氨酰胺 5 g、微量元素 3 g、水溶性维生素 1 g、脂溶性维生素 1 g),热量按 25~30 kcal·kg⁻¹·d⁻¹,加适量温开水溶解配制成 600 ml 乳剂,分别于每日 10:00、14:00、19:00 服用 200 ml。观察组在以上基础上加用复合益生菌颗粒(上海励

成营养科技有限公司生产, 2 g/包), 主要包括乳酸菌、长双歧杆菌、鼠李糖乳杆菌、副干酪乳杆菌等, 用温水冲服或者加入营养液中一起服用, 4 g/d, 两组患者连续营养治疗 14 d。

五、观察指标

营养状态指标, 包括治疗前和治疗 14 d 后血清白蛋白(Alb)、血清总蛋白(TP)、血红蛋白(Hb)、体质指数(BMI); 血糖指标, 包括治疗前和治疗 14 d 后空腹血糖; 计算: 体质量变化百分比 = (治疗后体质量 - 治疗前体质量) / 治疗前体质量 × 100%; 不良反应指标, 包括治疗前和治疗 14 d 后腹胀、腹泻、便秘、恶心、呕吐、消化道出血等胃肠道症状发生情况。

六、伦理学审查

本研究经过湖南省胸科医院伦理委员会审查批准(LS2020111101), 所有纳入研究者均签署知情同意书。

七、统计学处理

使用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析。计量资料符合正态分布, 采用“ $\bar{x} \pm s$ ”描述, 组间两两比较采用独立样本 t 检验, 治疗前后比较用配对 t 检验; 偏态分布计量资料采用“中位数(四分位数)”描述, 组间比较采用非参数检验。计数资料采用“例数”和“率(%)”描述, 组间比较采用 χ^2 检验, 当理论频数不满足条件时, 用 Fisher 精确概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组患者营养治疗前后营养状况

1. 观察组治疗前后营养状况: Hb、Alb、TP、BMI 治疗后均高于治疗前, 差异均有统计学意义(t 值分别为 5.024、3.952、4.342、4.957, P 值均 < 0.01)(表 1)。

2. 对照组治疗前后营养状况: Hb、Alb、TP 治疗后均高于治疗前, 差异均有统计学意义(t 值分别为 3.234、3.137、4.273, P 值均 < 0.01); BMI 在治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。

3. 观察组与对照组营养治疗 14 d 后比较: 观察组 Hb、Alb、BMI 上升值均高于对照组, 差异均有统计学意义(t 值分别为 2.667、2.023、2.288, P 值分别为 0.008、0.046、0.023)(表 1)。

二、两组患者营养治疗前后血糖水平比较

1. 观察组治疗前后血糖水平: 观察组治疗后空腹血糖为 (7.18 ± 1.91) mmol/L, 低于治疗前的 (9.50 ± 3.55) mmol/L, 差异有统计学意义($t = 6.073$, $P < 0.05$)。

2. 对照组治疗前后血糖水平: 对照组治疗后空腹血糖为 (8.08 ± 3.55) mmol/L, 低于治疗前的 (9.52 ± 4.37) mmol/L, 差异有统计学意义($t = 8.510$, $P < 0.01$)。

3. 观察组与对照组营养治疗 14 d 后血糖水平: 观察组空腹血糖为 (7.18 ± 1.91) mmol/L, 低于对照组的 (8.08 ± 3.55) mmol/L, 但差异无统计学意义($t = 1.438$, $P = 0.151$)。

三、两组患者营养治疗期间胃肠道反应

在整个营养治疗期间, 观察组患者腹胀、腹泻、便秘发生率均低于对照组, 差异均有统计学意义(P 值均 < 0.05)。而出现恶心、呕吐症状两组之间差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05), 两组均未出现消化道出血的情况。在治疗期间发生上述症状的患者给予对症处理后均有好转(表 2)。

讨 论

近年来, PTB 和 T2DM 的关系得到越来越多学者的关注, 结核病与 T2DM 共病患者的预后欠佳,

表 1 不同营养观察指标在两组患者治疗前后的比较

观察指标	观察组(75 例)		t 值	P 值	对照组(72 例)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	97.99 ± 17.15	104.69 ± 16.37	5.024	0.000	98.12 ± 15.86	100.80 ± 15.59	3.234	0.002
血清白蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	30.61 ± 4.88	32.80 ± 6.76	3.952	0.000	31.47 ± 5.20	32.44 ± 4.77	3.137	0.002
血清总蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	58.91 ± 6.28	61.39 ± 6.92	4.342	0.000	58.83 ± 5.86	61.08 ± 5.96	4.273	0.000
体质指数($\bar{x} \pm s$)	18.98 ± 3.10	19.23 ± 3.04	4.957	0.000	20.16 ± 2.94	20.38 ± 3.11	0.975	0.329

表 2 两组患者营养治疗期间胃肠道反应比较

组别	例数	腹胀 [例,发生率(%)]	腹泻 [例,发生率(%)]	便秘 [例,发生率(%)]	恶心 [例,发生率(%)]	呕吐 [例,发生率(%)]
对照组	72	13(18.06)	7(9.72)	9(12.50)	6(8.33)	2(2.78)
观察组	75	4(5.33)	1(1.33)	2(2.67)	3(4.00)	0(0.00)
χ^2 值		5.841	—	5.131	1.200	—
P 值		0.016	0.031	0.024	0.227	0.238

注 “—”为 Fisher 精确概率法检验

与无 T2DM 的 PTB 患者相比,具有更高的治疗失败率、复发率和死亡率^[11]。这两种疾病的共病,对全球公众健康的影响要远远高于单一 PTB 或者 T2DM 的危害^[12]。吕和等^[13]对 PTB-T2DM 患者调查研究显示,PTB-T2DM 患者能量、蛋白质、脂肪、碳水化合物摄入均明显低于 T2DM 患者。也有研究表明,PTB-T2DM 患者大多存在不同程度的营养不良,且大多数为蛋白质-能量营养不良^[4]。一方面,T2DM 患者血糖控制与饮食密切相关,需控制热量、适量蛋白质饮食,且需要终生营养治疗。另一方面,肺结核患者由于处于高代谢状态,需要进食高热量、高蛋白饮食纠正负氮平衡,两种疾病共存时,既要保证营养,又要控制血糖稳定,无疑增加了患者出现营养不良的机会。因此,这类患者营养支持必不可少,《结核病与糖尿病共病的治疗管理专家共识》^[1]也将营养支持作为结核病与 T2DM 共病的治疗管理中不可缺少的一部分。

本研究中,观察组和对照组患者均选用低 GI 型肠内营养,结果显示肠内营养能够有效改善患者的营养状况,提高免疫力,同时有利于控制患者的血糖水平,这与国内学者研究结果一致^[14-15]。张胜康等^[16]对耐多药结核病患者应用肠内营养治疗,也取得较好效果。合理的肠内营养能够改善机体营养状况,促进胃酸分泌和胃肠蠕动,维护胃肠道黏膜屏障功能,减少细菌易位,从而减少感染性症状的发生^[17-18]。

本研究发现,益生菌联合肠内营养能更好地改善 PTB-T2DM 患者肠道功能,这表明乳酸菌、长双歧杆菌、鼠李糖乳杆菌等益生菌能够有效纠正肠道菌群失衡,维持肠道黏膜屏障完整性,降低肠道并发症发生风险。一般情况下,肠内营养过程中可能会出现腹胀、腹泻、便秘等不耐受的症状,并且胃肠道

反应在抗结核药品和降糖药同时治疗时最常见。有研究提示,当两者联用时,30%的患者会出现胃肠道反应,若不及时干预,则会影响治疗效果以及降低患者依从性,对整个治疗过程产生负面影响^[19]。近年来,益生菌在 PTB-T2DM 患者中的应用越来越广泛,Lin 等^[20]研究发现,通过给患者补充益生菌干酪乳酸菌可以改善抗结核药品治疗导致的胃肠道反应,有助于抗结核治疗中肠道菌群紊乱的恢复。Ejtahed 等^[21]给 T2DM 患者每日添加 300 g 益生菌酸奶后发现,糖尿病患者的空腹血糖和糖化血红蛋白水平显著降低,且红细胞超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性均显著增加。

本研究不足之处:(1)营养干预时间过短,影响试验结果的有效性,未来研究会进一步延长观察时间。(2)本研究纳入的观察指标较少,缺少患者感染、免疫等评价数据,在今后的研究中将进一步补充完善,并进行有关不同预防和治疗措施的对比研究。(3)本研究存在一些潜在偏倚,尚需要高质量多中心研究进行验证。

综上所述,益生菌联合肠内营养用于 PTB-T2DM 患者的治疗,可以明显改善患者的营养状况,调节患者肠道菌群,提高消化和吸收能力,减少胃肠道不良反应的发生,促进疾病康复。

参 考 文 献

- [1] 国家感染性疾病临床医学研究中心,深圳市第三人民医院,国家代谢性疾病临床医学研究中心,等. 结核病与糖尿病共病的治疗管理专家共识. 中国防痨杂志, 2021, 43(1): 12-22. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2021.01.004.
- [2] Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, et al. Global prevalence of diabetes in active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of data from 2.3 million patients with tuberculosis. Lancet Glob Health, 2019, 7(4): e448-e460. doi:10.1016/S2214-109X(18)30487-X.
- [3] Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, et al. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic

- review and meta-analysis. *PLoS One*, 2017, 12 (11): e0187967. doi:10.1371/journal.pone.0187967.
- [4] 孙凤. 初治、复治肺结核合并 2 型糖尿病患者的营养状况调查. *临床肺科杂志*, 2010, 15(1):18-19. doi:10.3969/j.issn.1009-6663.2010.01.009.
- [5] Firănescu AG, Popa A, Roșu MM, et al. The diabetes-tuberculosis co-epidemic: the interaction between individual and socio-economic risk factors. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*, 2017, 24(1):71-78. doi:10.1515/rjdnmd-2017-0009.
- [6] Christopher D, Bernadette BT, Knut L, et al. Nutrition, Diabetes and Tuberculosis in the Epidemiological Transition. *PLoS One*, 2011, 6(6): e21161. doi:10.1371/journal.pone.0021161.
- [7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS 288—2017 肺结核诊断. 2017-11-09.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版). *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(7):447-489. doi:10.3969/j.issn.1006-6187.2014.08.027.
- [9] 中华医学会结核病学分会重症专业委员会. 结核病营养治疗专家共识. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(1):17-26. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.01.006.
- [10] 谢雯霓, 邓国防, 施汶言, 等. 肺结核患者营养风险和营养指标相关性分析. *新医学*, 2018, 49(10):52-56. doi:10.3969/j.issn.0253-9802.2018.10.010.
- [11] Huangfu P, Ugarte-Gil C, Golub J, et al. The effects of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2019, 23(7):783-796. doi:10.5588/ijtld.18.0433.
- [12] 刘子琪, 刘爱萍, 王培玉. 中国糖尿病患病率的流行病学调查研究状况. *中华老年多器官疾病杂志*, 2015, 14(7):547-550. doi:10.11915/j.issn.1671-5403.2015.07.125.
- [13] 吕和, 李雨泽, 闫雅更, 等. 2 型糖尿病患者与其并发肺结核患者的膳食营养状况分析. *中国防痨杂志*, 2017, 39(12):1282-1285. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2017.12.006.
- [14] 陈梅英, 吴蓓蓓, 陈小红, 等. 多学科联合诊疗模式营养支持在肺结核合并糖尿病患者中的应用. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(1):95-98. doi:10.11915/j.issn.1671-5403.2015.07.125.
- [15] 沈男男, 王伶, 劳国琴, 等. 糖尿病合并肺结核患者营养风险筛查、评估及干预的临床研究. *中华危重症医学杂志*, 2017, 10(6):374-380. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2017.06.003.
- [16] 张胜康, 唐寒梅, 周桂芝, 等. 耐多药肺结核伴营养不良患者肠内营养支持治疗效果分析. *中国防痨杂志*, 2019, 41(5):552-555. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2019.05.015.
- [17] Shu X, Kai K, Gu L, et al. Effect of early enteral nutrition on patients with digestive tract surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*, 2016, 12(4):2136-2144. doi:10.3892/etm.2016.3559.
- [18] Tankou SK, Regev K, Healy BC, et al. A probiotic modulates the microbiome and immunity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2018, 83(6):1147-1161. doi:10.1002/ana.25244.
- [19] 桂徐蔚, 沙巍. 肺结核合并糖尿病研究进展. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(8):657-660.
- [20] Lin S, Zhao S, Liu J, et al. Efficacy of proprietary *Lactobacillus casei* for anti-tuberculosis associated gastrointestinal adverse reactions in adult patients: a randomized, open-label, dose-response trial. *Food Funct*, 2020, 11(1):370-377. doi:10.1039/c9fo01583c.
- [21] Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, et al. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition*, 2012, 28(5):539-543. doi:10.1016/j.nut.2011.08.013.

(收稿日期:2021-04-26)

(本文编辑:范永德)