

· 述评 ·

应高度重视糖尿病并发结核病的防治与转化医学研究

李强 刘玉琴 李雨泽

WHO 于 2016 年发布的结核病全球报告估算,全球约有 1040 万例结核病新发患者,我国发病数量居全球第三位^[1]。虽然感染结核分枝杆菌的人群只有 5%~10% 可能会发展为带有症状的结核病患者^[2],但糖尿病患者感染结核分枝杆菌的比率至少为普通人群的 3 倍^[3]。我国成年人糖尿病患病率达 10.9%,患病例数众多,患结核病的概率大,患结核病时血糖难以控制,病程发展迅速,治疗周期长,耐药发生率高,因此糖尿病并发结核病患者已经成为不容小觑的传染源。从避免传染性疾病的蔓延扩散的战略角度考虑,应高度重视糖尿病并发结核病的防治与转化医学研究。

糖尿病并发结核病的预防

早期发现传染源、切断传播途径、保护易感人群是预防糖尿病并发结核病的关键。

糖尿病是结核病发生和恶化的重要危险因素,因此在糖尿病群体中预防结核病具有重要意义。糖尿病患者的糖代谢紊乱,血液及组织内葡萄糖水平增高,导致结核分枝杆菌易感或复燃,并利于其生长;患者蛋白质代谢紊乱,导致营养不良,抗体减少,免疫功能降低,巨噬细胞功能减退;脂肪代谢障碍,导致血脂升高,微循环障碍;肝脏转化维生素 A 功能下降,导致维生素 A 缺乏,使呼吸道黏膜抵抗力下降;糖尿病酮症酸中毒也可导致组织抵抗力下降,有利于结核分枝杆菌的繁殖;糖化血红蛋白增加使 RBC 结合氧的能力下降,影响血液灌注及氧的交换;并发动脉硬化则妨碍抗结核药物的使用和疗效,这些均有利于结核分枝杆菌侵入糖尿病患者。因此,糖尿病患者除良好的血糖控制之外,还应定期去

医院进行痰涂片、痰培养及胸部 X 线摄影检查,必要时进行肺部 CT 检查,以便及早发现并及时诊治。目前,通过胸部 X 线摄影、分子诊断检查、痰菌检查可分别发现约 71%、50%、15% 的肺结核患者;应进一步开发新诊断技术并转化应用到临床,提高结核实验室检验能力和菌阴肺结核的检出率,加强结核病潜伏感染高危人群(如糖尿病)的主动筛查。

另一方面,结核病也可对糖尿病产生不利影响,结核病患者中检查出的糖尿病多无自觉症状,如不能早期发现可能导致糖代谢紊乱进一步恶化。因此,应对结核病患者定期测定血糖。结核病所致的发热、中毒症状等消耗,可导致胰岛功能受损、胰岛素受体功能降低,出现糖尿病症状;结核患者的胰岛形态和组织发生变化,胰岛素分泌减少;某些抗结核药物如异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等对糖代谢有一定的影响,并可引起肝肾功能损伤,加重糖代谢紊乱。尤其是抗结核药物治疗中疗效不佳、痰菌持续阳性或肺部大片干酪性坏死病灶伴空洞的中老年患者,应及时检查血糖,包括空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白等,以及时发现糖尿病。大约 1/3 的结核病患者是近期传播所致,应加强对菌阳结核病患者在医院、门诊、社区的隔离治疗和管理,切断传播途径。研发抗结核新药,是提高治愈率、减少结核分枝杆菌尤其是耐药菌传播的关键。

糖尿病并发结核病的治疗

及时准确诊断、合理有效的治疗是有效控制糖尿病并发结核病的关键。

1. 糖尿病并发结核病的诊断:既符合糖尿病诊断标准(1999 WHO 诊断标准)又符合结核病诊断标准[《结核病诊断标准(WS 288-2008)》]的患者,可确诊为糖尿病并发结核病。

2. 引导改变患者的生活方式:良好的生活方式改变有利于血糖的控制和结核病的治愈。糖尿病往往与营养过剩有关,而结核病却与营养不良有关;因此,应从营养学角度进行精准的营养素配比,补充蛋白质、维生素,增加高纤维素食物,适当放宽饮食,放

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2017.12.002

作者单位:150081 哈尔滨医科大学附属第二医院糖尿病医院(李强);黑龙江省传染病防治院[刘玉琴、李雨泽(为哈尔滨医科大学临床医学博士后科研流动站在研博士后)]

通信作者:李强, Email: qiangli26@126.com; 刘玉琴, Email: liuyueqin_ssy@163.com

宽对碳水化合物的限制,适当限制脂肪和胆固醇的摄入。在运动锻炼上强调个体化治疗原则,提倡患者进行低强度、有氧运动,以提高免疫力,促进疾病的康复。

3. 糖尿病并发结核患者的降糖目标:考虑到结核病的特点,一般情况下不必快速降糖和快速达标,避免造成低血糖,尽量避免超重及肥胖患者体重增加;另一方面,不能因采用宽松血糖管理而增加感染和高血糖危象的风险。

2013 年中华医学会内分泌学分会颁布的《中国成人住院患者高血糖管理目标专家共识》中,血糖控制目标分层为:(1)一般控制:空腹血糖(FBG)或餐前血糖(PMBG)6~8 mmol/L,餐后 2 h 血糖(2 h PBG)或不能进食时任意时点血糖水平 8~10 mmol/L;(2)宽松控制:FBG 或 PMBG 8~10 mmol/L,2 h PBG 或不能进食时任意时点血糖水平 8~12 mmol/L,特殊情况可放宽至 13.9 mmol/L;(3)严格控制:FBG 或 PMBG 4.4~6.0 mmol/L,2 h PBG 或不能进食时任意时点血糖水平 6~8 mmol/L。糖尿病并发结核患者的血糖控制目标以一般控制为宜,根据患者年龄、病程、并发症情况、预期寿命、卫生经济水平等综合考虑,遵循个体化原则。

4. 糖尿病并发结核病的降糖药物选择:由于缺乏大样本数据,现阶段还没有具体的糖尿病并发结核患者的降糖治疗共识或指南。但对于糖尿病并发结核病的患者,其血糖 ≥ 11.1 mmol/L、肺部有空洞、病变范围相加超过 2 个肋间、糖尿病并发肺结核与肺外结核、糖尿病并发血行播散性肺结核、儿童糖尿病并发肺结核患者,均应首先使用胰岛素治疗。

(1)胰岛素泵:胰岛素泵可模拟胰腺的分泌功能,按照人体需要的剂量将胰岛素持续地推注到患者的皮下,保持全天血糖稳定,以达到控制糖尿病的目的^[4]。初始胰岛素泵治疗时,总剂量的 50%为基础量,50%为餐前大剂量。年轻的患者可采用基础量 40%,餐前大剂量 60%的方法来分配;相反,肥胖的患者则可把基础剂量界定为 60%^[5-6]。

初始设定的餐前大剂量总量一般按照三餐 1/3、1/3、1/3 分配,或者 1/5、2/5、2/5 分配。特殊情况下根据饮食成分,特别是碳水化合物含量以及血糖情况个性化设定。有大剂量向导功能的胰岛素泵,还需要设定碳水化合物系数、胰岛素敏感系数、目标血糖范围及活性胰岛素代谢时间,然后在每餐前根据当前血糖值和摄入碳水化合物量进行自动计算,获得精准的所需大剂量。

基础输注率与时间段应根据患者的血糖波动情况及生活状况来设定。基础输注率的设定模式较多,可根据血糖控制的需要设置为 1~48 个时间段,临床大多分为 3~24 个时间段。相对 2 型糖尿病,一般而言 1 型糖尿病采用更多分段。在运动或某些特殊情况时,可相应地设定临时基础输注率^[7]。

胰岛素剂量调整的原则是根据自我血糖或动态血糖监测结果进行动态调整,以使糖尿病患者的血糖正常或接近正常。

(2)“三短一长”(1+3)胰岛素治疗方案:“三短一长”胰岛素方案是指每次正餐前注射短效胰岛素或超短效胰岛素类似物,早餐前或睡前注射长效胰岛素或其类似物。理想的基础胰岛素的作用应能覆盖全天 24 h,无明显峰值,避免空腹和餐前低血糖。此外,理想的餐时胰岛素还能在血糖下降到正常水平时其作用降至基础水平,避免下餐前出现低血糖。方案中采用的短效人胰岛素或超短效胰岛素类似物起效快、作用时间短,能较好地模拟生理性餐时胰岛素分泌。

胰岛素每日总量依据个体血糖等情况估计。基础餐时胰岛素分配是以胰岛素总剂量的 50%作为基础量,剩余部分分配到餐前注射。根据餐前和睡前血糖的水平分别调整三餐前和睡前的胰岛素用量,每 3~5 天调整 1 次;根据血糖水平每次增减的剂量为 1~4 单位,直到血糖达标。胰岛素剂量调节要遵循从低剂量开始、小剂量增加的原则。应根据全天血糖情况,相应调整胰岛素用量,以全面控制血糖^[8]。

(3)长效胰岛素联合口服降糖药物(1+OAD)方案:三餐前使用二肽基肽酶 IV(DPP-4)抑制剂,或 α 葡萄糖苷酶抑制剂,控制餐后血糖;睡前使用甘精胰岛素或地特胰岛素,控制空腹血糖、乃至全天的基础血糖。根据患者餐后血糖值,使用餐时口服药,并进行剂量调整直至血糖达标;对于始终不达标的患者可考虑追加注射一针餐时胰岛素。基础胰岛素起始用量为 0.1~0.2 U/kg,治疗剂量为 0.4~0.7 U/kg。根据患者全天血糖检测情况,相应调整胰岛素用量,以全面控制血糖^[9]。

(4)预混胰岛素方案:早餐前和晚餐前使用预混胰岛素,早餐前剂量和晚餐前剂量比例为 2:1,或 1:1。根据全天血糖情况,相应调整胰岛素用量,以全面控制血糖^[10]。

(5)口服药物治疗:DPP-4 抑制剂可葡萄糖依赖性刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素、抑制 α 细胞分泌胰高血糖素,对空腹血糖和餐后血糖均可降低。 α -葡

葡萄糖苷酶抑制剂可抑制 α -葡萄糖苷酶的活性,延缓肠道对葡萄糖和果糖的吸收,从而降低餐后高血糖。其他药物因可引起低血糖、体质量下降等,不宜在糖尿病并发结核病患者中使用。

血糖监测是糖尿病管理中的重要组成部分,对于使用胰岛素强化治疗方案的患者,应在三餐前和餐后、睡前进行自我血糖监测(SMBG),并根据 SMBG 结果调整胰岛素用量;对应用基础胰岛素治疗者,监测空腹血糖并据此调整睡前胰岛素剂量;对应用餐时胰岛素治疗者,监测餐后或餐前血糖,据餐后血糖和下一餐前血糖检测情况而调整上一餐前胰岛素剂量;对应用预混胰岛素治疗者,监测空腹+晚餐前血糖,据空腹血糖检测情况调整晚餐前胰岛素剂量,据晚餐前血糖检测情况调整早餐前胰岛素剂量;对于使用口服降糖药治疗的患者,每周监测 2~4 次空腹或餐后血糖,或在就诊前一周内连续监测 3 d,每天监测 7 个时间点的血糖。如果空腹血糖达标后,注意监测餐后血糖以优化治疗方案。

5. 糖尿病并发结核病的抗结核药物治疗:一些新方案研究正在全球进行试验,有望缩短敏感结核病的疗程。耐多药结核病的治疗方案也在优化中,标准短程 9~12 个月的耐多药结核病化疗方案被 WHO 推荐。

糖尿病并发结核病的转化医学研究

对糖尿病并发结核病开展基础研究,包括发病机制的探讨、易感人群的筛选,以及研究开发新型诊断技术、新型药物并转化至临床,借助信息化及大数据,将有助于遏制糖尿病并发结核病。

1. 筛选糖尿病并发结核病的易感基因:感染结核分枝杆菌的人群只有 5%~10%可能会发展为带有症状的结核病患者,在同地区接触密切的人群中不同家族表现了不同的结核发病情况,这提示易感基因与糖尿病并发结核病相关。人白细胞抗原(HLA)在结核病的发病中可能起重要作用。糖尿病患者肺泡巨噬细胞 HLA-II 类抗原 mRNA 的表达降低,导致巨噬细胞 HLA-II 类抗原表达减少,从而导致巨噬细胞识别和递呈能力下降可能是引起糖尿病患者易感肺结核的又一原因^[11]。HLA2、HLA15、HLA-DR3 和 HLA-DR6 与 1 型糖尿病并发肺结核的病情预后有较强的关系^[12]。通过对 HLA-I 和 HLA-II 标记分布的研究显示,1 型糖尿病并发肺结核是单患肺结核和单患 1 型糖尿病的中间类型^[13]。HLA-DRB1 * 09 基因可能是 2 型糖尿

病并发肺结核的易感基因;DQB1 * 05 基因可能是 2 型糖尿病并发肺结核的保护基因^[14]。CC 趋化因子配体 1(CCL1)的 rs159291 基因位点的 AA 基因型是 2 型糖尿病并发肺结核(T2DM-PTB)的易感基因型^[15],对易感基因的研究不仅有助于发现 5%~10%的易感人群,而且可以进行药物基因组学研究,有助于开展个性化、精准化治疗。

2. 研究糖尿病并发结核病患者免疫功能:一些病原体微生物有结构恒定而且进化保守的分子结构,被称之为病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),结核分枝杆菌细胞壁属于结构相对恒定而且进化保守的分子结构,是病原体相关分子模式^[16]。Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)是模式识别受体之一^[17],TLRs 识别病原体 PAMPs 来启动天然免疫防御系统。当结核分枝杆菌入侵机体后是 TLRs 与外界病原体 PAMPs 结构相互作用后,信号通路激活了髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88),随后一系列的反应使转录因子如核因子(nuclear factor κ B, NF- κ B)的激活和核转位,导致了基因的转录,并产生更多的炎症细胞因子,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)、IL-12 和 IL-6 等,大多数炎症因子又可以参与正反馈激活更多的炎症因子,在其通路相关因子协助下,最终可以促使巨噬细胞吞噬和杀灭结核分枝杆菌及其他病原体^[18-19]。

2 型糖尿病被公认为临床慢性炎症状态 TLR 可以诱导炎症反应,促进胰岛素抵抗,同时通路下游炎症细胞因子失衡可以导致炎症状态加重,使得胰岛素分泌失衡,导致葡萄糖耐量受损^[20],同时也加速了 2 型糖尿病相关并发症的发生发展^[21-22]。在单纯糖尿病时期炎症细胞因子的严重失衡,使得机体更易感染结核分枝杆菌。炎症细胞因子,如 IL-12、CCL1、TLR₄ 及 CD14 等水平的改变已经证实和单独患糖尿病有关^[23]。2 型糖尿病并发肺结核患者血清中 TLR4 和 CD14 水平明显低于单纯 2 型糖尿病患者^[8]。特别是糖尿病患者血糖增高有利于结核分枝杆菌的生长、繁殖并使巨噬细胞吞噬功能下降,使淋巴细胞亚群发生变化(CD4⁺减少、CD8⁺增加、CD4⁺/CD8⁺降低),辅助性 T 细胞(helper T cells, Th)1/Th2 比例失衡、白细胞功能降低(中性粒细胞趋化性和氧化杀菌力降低)、免疫细胞因子的变化[早期分泌性抗原靶-6(ESAT-6)、IL12 和干扰素

(interferon, IFN)- γ 减少]等^[9]。糖尿病并发肺结核患者肺泡巨噬细胞活性降低且过氧化氢生成减少,粒细胞的黏附能力降低,与此同时,糖尿病并发肺结核患者外周血和支气管灌洗液中自然杀伤性 T 淋巴细胞显著低于单纯肺结核患者^[10]。

3. 开发新型诊断技术并应用于临床:近几年陆续开发研制了一些快速分子诊断技术并得到 WHO 的推荐,有望替代传统诊断方法。GeneXpert MTB/RIF 可在 105 min 内诊断结核病和 RFP 耐药结核病,第一代分子线性探针可在 24~48 h 内检测诊断耐多药结核病,第二代分子线性探针可诊断广泛耐药结核病,环介导等温扩增技术可特异诊断结核病,尿液侧向层析脂阿拉伯甘露聚糖检测可用于 HIV 阳性患者结核病的辅助诊断。此外,介入诊断技术与分子病理相结合也取得较大进展。未来,随着新型诊断技术的进一步研究与开发,并转化到临床进行广泛应用,定会取代传统诊断技术,进一步提高结核病的诊断率与准确率。

4. 信息化与大数据助力临床管理与预防:目前结核病的诊断中,仅 30% 通过检测确诊,其余 70% 患者是临床医生根据影像学检查结果结合临床经验诊断的。影像学检查是诊断结核病的重要工具,但在基层医院,临床经验的缺乏也会影响诊断的正确率。研制以大数据为基础的智能化工具,可自动识别患者的影像学检查资料,提供辅助诊断供临床医生参考。随着电子病历等信息化技术的发展,大数据得到有效的利用,可助力临床管理和预防结核病。

综上所述,糖尿病并发肺结核患者的血糖难以控制,病程发展迅速,治疗周期长,耐药发生率高。我们一方面要重视糖尿病并发结核病的诊断治疗及相关问题处理,另一方面更应重视糖尿病并发结核病的预防与转化医学研究。及时准确的诊断、合理有效的治疗是有效控制糖尿病并发结核病的关键;早期发现传染源、切断传播途径、保护易感人群是预防糖尿病并发结核病的关键。深入开展基础研究,包括糖尿病并发结核病发病机制的探讨、易感人群的筛选,研究开发新型诊断技术、新型药物并转化至临床应用,借助信息化及大数据,将有助于遏制糖尿病并发结核病的蔓延与传播,并最终得以完全控制。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [2] Fol M, Druszczyńska M, Włodarczyk M, et al. Immune response gene polymorphisms in tuberculosis. *Acta Biochim Pol*, 2015, 62(4):633-640.
- [3] Dobler CC, Flack JR, Marks GB. Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study. *BMJ Open*, 2012, 2(1):e000666.
- [4] Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*, 2005, 115(5):1111-1119.
- [5] Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*, 2006, 116(7):1793-1801.
- [6] Qing YF, Zhou JG, Zhang QB, et al. Association of TLR4 Gene rs2149356 polymorphism with primary gouty arthritis in a case-control study. *PLoS One*, 2013, 8(5):e64845.
- [7] Bilan PJ, Samokhvalov V, Koshkina A, et al. Direct and macrophage-mediated actions of fatty acids causing insulin resistance in muscle cells. *Arch Physiol Biochem*, 2009, 115(4):176-190.
- [8] 李雨泽, 刘玉琴, 陈向丽, 等. 2 型糖尿病并发肺结核患者血清中炎症细胞因子水平变化的研究. *中国防痨杂志*, 2017, 39(2):145-148.
- [9] 李雨泽, 李楠, 李晓南, 等. 细胞因子与糖尿病并发结核病关系的研究进展. *结核病与肺部健康杂志*, 2014, 3(1):64-67.
- [10] 周利君, 卢水华, 李亮. 糖尿病并发肺结核发病机制的研究进展. *中华传染病杂志*, 2013, 31(9):568-570.
- [11] Wang JY, Lee MC, Shu CC, et al. Optimal duration of anti-TB treatment in patients with diabetes: nine or six months? *Chest*, 2015, 147(2):520-528.
- [12] Karachunskii MA, Komliakova EG, Pospelov LE. Specific features of pulmonary tuberculosis course in patients with insulin-dependent diabetes mellitus in relation to a varying HLA phenotype. *Probl Tuberk*, 1997, (5):23-25.
- [13] Chukanova VP, Sergeev AS, Pospelov LE, et al. Epidemiological and immunogenetic analysis of tuberculosis and diabetes mellitus association. *Probl Tuberk*, 2000, (4):11-14.
- [14] 赵雁林, 端木宏谨, 宋长兴. 人类白细胞抗原-DRB1 和 DQB1 基因与肺结核合并糖尿病的相关性分析. *中华结核和呼吸杂志*, 2001, 24(2):75-79.
- [15] 张金凤, 吴坤, 李雨泽, 等. CC 趋化因子配体 1 基因多态性与 2 型糖尿病并发肺结核发病风险的关系. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(5):398-401.
- [16] Strohmeyer GR, Fenton MJ. Roles of lipoarabinomannan in the pathogenesis of tuberculosis. *Microbes Infect*, 1999, 1(9):709-717.
- [17] Kaisho T, Akira S. Toll-like receptor function and signaling. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(5):979-987.
- [18] Underhill DM, Ozinsky A, Smith KD, et al. Toll-like receptor-2 mediates mycobacteria-induced proinflammatory signaling in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(25):14459-14463.
- [19] Takeda K, Akira S. TLR signaling pathways (Review). *Semin Immunol*, 2004, 16(1):3-9.
- [20] Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, 1995, 95(5):2409-2415.
- [21] Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes (Review). *Trends Immunol*, 2004, 25(1):4-7.
- [22] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006, 444(7121):860-867.
- [23] Lumeng CN, Deyoung SM, Bodzin JL, et al. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. *Diabetes*, 2007, 56(1):16-23.

(收稿日期:2017-11-12)

(本文编辑:薛爱华)