

糖尿病与耐药肺结核的关系

宋瑞娟 夏露 卢水华

【摘要】 随着糖尿病和肺结核两大疾病发病率的升高,糖尿病并发耐药肺结核的患者越来越多,耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis,MDR-TB)和广泛耐药结核病(extensively drug resistant tuberculosis,XDR-TB)的暴发对全球结核病的控制提出严峻挑战。作者主要从糖尿病对耐药肺结核的发病率、临床特点、诊断和治疗、预后转归的影响,以及耐药肺结核对糖尿病的影响、作用机制等方面阐述两者之间的关系,为合理治疗糖尿病并发结核病提供理论依据,以改善此类患者的预后。

【关键词】 糖尿病; 结核,肺; 结核,抗多种药物性; 因果律; 评论

The relationship between diabetes mellitus and drug-resistant pulmonary tuberculosis SONG Rui-juan, XIA Lu, LU Shui-hua. Department of Tuberculosis, Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China

Corresponding author: LU Shui-hua, Email: tubercle@shaphc.org

【Abstract】 With the prevalence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis, more and more cases of diabetes with drug-resistant pulmonary tuberculosis had appeared. The outbreak of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) poses a serious challenge to the tuberculosis control in the world. This article aims to elaborate the relationship between diabetes and drug-resistant pulmonary tuberculosis, including the effect and mechanism of diabetes on the incidence of drug-resistant tuberculosis, the effect and mechanism of drug-resistant pulmonary tuberculosis on diabetes, the effect of diabetes on the clinical characteristics, diagnosis and treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis, and the effect of diabetes on prognosis of drug-resistant pulmonary tuberculosis. This will provide a theoretical basis for the rational treatment of diabetes mellitus and drug-resistant pulmonary tuberculosis co-morbidity and improve the prognosis of diabetes with drug-resistant pulmonary tuberculosis.

【Key words】 Diabetes mellitus; Tuberculosis, pulmonary; Tuberculosis, multidrug-resistant; Causality; Comment

尽管许多国家结核病的发病率呈下降趋势,但结核病在全球范围内仍呈较高的流行趋势。2014 年全球约有 960 万例结核病新发患者,其中耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis,MDR-TB)约 48 万例,广泛耐药结核病(extensively drug resistant tuberculosis,XDR-TB)约占 MDR-TB 的 9.7%,存在于 105 个国家;接受抗结核药物治疗的 MDR-TB 仅 50%有效,XDR-TB 的治疗效果更差,治疗有效率仅 26%^[1]。近年来,糖尿病的罹患率不断增长,2013 年全球糖尿病患者约 3.82 亿例,2014 年约 4.22 亿例,估计到 2035 年可能达到 5.92 亿例^[2]。结核病并发糖尿病,导致耐药肺结核的发病

率逐年升高,对全球结核病的控制带来严重威胁。我国每年约有 100 万例新发结核病患者,其中约 10 万例为 MDR-TB 患者,同时全国成年人糖尿病患病率约为 9.7%^[3],不同地区肺结核患者中并发糖尿病的患病率从 6.3%到 19.9%不等^[4-6],而糖尿病患者中并发肺结核的患病率波动在 12%左右^[7-8]。笔者主要从糖尿病对耐药肺结核发病率、临床特点、诊断和治疗、预后转归的影响及作用机制,以及耐药肺结核对糖尿病的影响及机制等方面阐述两者之间的关系,为合理治疗两种并发疾病提供理论依据,改善糖尿病并发耐药肺结核患者的预后。

一、糖尿病对耐药肺结核发病率的影响

随着糖尿病和肺结核发病率的持续增长,耐药结核病的流行性也逐渐增加,探究两者之间关联性的研究日渐增多。一项来自孟加拉国的研究以 250 例 MDR-TB 患者作为病例组,750 例对抗结核药物敏感的肺结核患者作为对照组,评估并发糖尿病对

MDR-TB 发病率的影响;单变量回归分析显示 OR 值为 2.25 (95% CI : 1.4~3.6), 多变量回归分析 aOR 值为 2.56 (95% CI : 1.51~4.34), 肯定了并发糖尿病的结核病患者中 MDR-TB 发病率的增加, 但不能区分原发性耐药和获得性耐药的影响^[9]。一项来自格鲁吉亚的研究, 纳入无结核病治疗史的肺结核患者 318 例, 其中单纯肺结核患者 229 例、糖尿病前期并发肺结核 (prediabetes with pulmonary tuberculosis, pre-DM-PTB) 的患者 52 例、DM-PTB 的患者 37 例, 多变量回归分析显示: pre-DM-PTB 和 DM-PTB 组患者原发耐多药的患病风险分别为 0.80 (95% CI : 0.31~2.04) 和 2.27 (95% CI : 1.02~5.08)^[10], 提示 DM-PTB 患者中肺结核原发耐多药发病风险增加, 而 pre-DM-PTB 患者中肺结核原发耐多药发病风险无增加。一项前瞻性病例-对照研究中, 纳入 192 例新发肺结核患者, 其中 DM-PTB 者 60 例, 开始均给予 2H-R-Z-E/4H-R-E 方案进行抗结核药物治疗, 糖尿病的治疗根据患者具体情况而定, 观察随访至少 1 年; 结果显示, 随访至 6 个月时 DM-PTB 组治疗失败者 10 例, 而肺结核组有 2 例, 根据药物敏感性试验 (简称“药敏试验”) 结果和临床条件调整治疗方案, 且延长治疗疗程, 1 年后 DM-PTB 组和肺结核组分别有 3 例 (5.0%) 和 1 例 (0.8%) 发展为 MDR-TB, 该研究认为糖尿病与肺结核获得性耐药的产生有一定的关联性^[11]。其他如 Mehta 等^[12] 横断面调查发现糖尿病使肺结核患者耐利福平的风险增加近 2 倍; Hsu 等^[13] 研究发现糖尿病使初、复治肺结核患者对异烟肼耐药的风险分别增加了 0.88 和 5.76 倍。也有研究认为, 糖尿病对耐药肺结核的发病率没有影响^[3], 可能与研究方法、样本量、研究群体等不同有关。如上所述, 大部分研究结果肯定了并发糖尿病提高了耐药肺结核的发病率, 并指出通过控制血糖可以减少耐药结核病的发生, 因此保持血糖稳定是 DM-TB 患者抗结核治疗取得疗效的前提。

二、DM-PTB 的耐药发生机制

目前, 关于 DM-PTB 的耐药发生机制的研究有限, 归纳如下:

1. 基因突变基数增大: 高血糖状态促使红细胞膜上 1 型葡萄糖转运蛋白 (GLUT1) mRNA 表达增加, 使葡萄糖摄入增加, 而糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, GHb) 浓度过高可致红细胞变形、携氧能力降低, 导致肺部组织缺氧联合胰岛素抵抗, 葡萄糖无氧代谢增强, 酸性代谢产物堆积, 适宜结核

分枝杆菌生长^[14], 肺部结核分枝杆菌荷载量增大, 出现突变个体的概率增加。

2. 获得性耐药概率增加: 糖尿病增加结核病化疗的不良反应发生率, 导致治疗中断或患者依从性下降, 增加获得性耐药发生概率^[15]; 抗结核药物血药浓度水平低下, 是结核病发生获得性耐药的另一因素。Babalik 等^[16] 的研究纳入 70 例新发活动性肺结核患者, 其中控制血糖良好的 DM-PTB 者 14 例, 强化期使用 H-R-Z-E 抗结核药物治疗方案, 在治疗第 14、30 天服药后 2 h 取静脉血标本检测, 结果显示 DM-PTB 组血糖值增高明显, 血清利福平和异烟肼药物浓度较单纯 PTB 组降低约 50%, 均未达到有效杀菌浓度。

3. 免疫低下和免疫逃逸: 正常的机体免疫力是彻底清除结核分枝杆菌的保证, 研究显示, 持续高血糖状态可使外周血淋巴细胞的免疫活性降低 25%~35%^[17], DM-TB 患者受到结核分枝杆菌抗原 Ag85 刺激后, 白细胞介素-12 (IL-12)、 γ -干扰素 (INF- γ) 产生显著减少^[18], 同时高血糖状态可抑制结核病患者自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 的细胞免疫功能, 使其识别、杀伤感染了结核分枝杆菌的巨噬细胞功能减弱, 促进结核分枝杆菌免疫逃逸, 导致机体清除结核分枝杆菌不完全^[19], 慢性炎症和氧化应激状态为耐药结核分枝杆菌的产生埋下隐患^[20]。

4. 增加易感性和传染性: 糖尿病患者的免疫受损使得个体更容易感染和持留结核分枝杆菌; 结核分枝杆菌发生耐药突变后, 其生殖适应度或增加或减低, 研究表明即使平均适应度较低的耐药菌在外部条件良好的情况下, 一小部分具有高适应度的亚群也可能最终超过敏感菌株和低适应度菌株的发展, 成为优势菌株, 对外播散^[21]。

三、肺结核耐药对糖尿病的影响及可能机制

肺结核被证实可诱导糖耐量异常、恶化糖尿病患者血糖控制水平^[22-23]; 但也有研究发现活动性肺结核患者糖耐量异常是一过性的, 有效抗结核治疗后, 可明显改善糖耐量异常^[24]。研究认为, 免疫紊乱、慢性炎症是肺结核致糖代谢异常的根本原因^[23, 25]。直接关于耐药肺结核对糖尿病影响的研究甚少, 但耐药肺结核患者外周血中调节性 T 细胞比例升高、 $CD4^+$ / $CD8^+$ 比值下降及炎症因子水平升高^[26-27], 不难推测其对血糖水平存在干扰; 同时耐药肺结核是慢性消耗性疾病, 可加重胰腺负担, 诱导胰岛细胞功能紊乱, 导致血糖控制不佳^[28]。

另外, 抗结核药物对血糖的影响近年来受到广

泛关注,研究发现异烟肼具有潜在抑制肝细胞酶 CYP2C9 的作用,可导致格列美脲活性代谢产物累积,诱导糖尿病患者出现低血糖反应^[29];利福平可降低磺脲类或噻唑烷二酮类药物血药浓度^[30],导致血糖降低不理想,可能与其增强肝细胞酶 CYP450 活性有关^[31];氟喹诺酮类药物可与金属多价离子螯合,渗透细胞膜,导致细胞内镁缺乏,诱导胰岛素抵抗的发生发展^[32],也可阻断胰岛 β 细胞上 ATP 敏感的 K^+ 通道促进胰岛素的分泌^[33],诱导高血糖或低血糖的发生。其中加替沙星导致糖代谢紊乱的概率最高,其次为左氧氟沙星、环丙沙星^[34];利奈唑胺为一种单胺氧化酶抑制剂,被发现有提高潜在低血糖风险的降糖药物的低血糖发生率^[35]。因此,结核病控制不佳及使用部分抗结核药物可导致血糖增高,而血糖增高将进一步加重结核病患者病情,进而易发生结核病患者耐药,形成恶性循环。

四、糖尿病对耐药肺结核患者临床特点、诊断和治疗的影响

1. 对临床特点的影响:目前,涉及糖尿病并发耐药肺结核患者临床特点的文献较少。Magee 等^[36]研究发现,并发糖尿病的 MDR-PTB 和单纯 MDR-PTB 患者在开始耐多药抗结核药物治疗前,其临床特点是相似的,可出现肺部空洞(分别为 25.0%、26.9%)、肺部病灶播散(分别为 17.9%、16.8%)、肺外累及(分别为 3.5%、5.9%);并发糖尿病的 MDR-PTB 较单纯 MDR-PTB 患者通常年龄较大(分别为 48.8 岁、34.6 岁)、平均体质指数(BMI)(分别为 23.3、20.3)、较少有结核病治疗史(分别为 59.3%、68.4%)、较多出现痰菌 $\geq$ “++” (分别为 55.3%、44.0%)。这一结果与韩国 Kang 等^[37]的研究结果一致,且后者还指出两组患者在 HIV 感染、慢性肝病、恶性肿瘤等并发疾病,以及 XDR-TB 患病率、外科手术率等方面差异无统计学意义。未来需要更多的研究探讨糖尿病并发耐药肺结核患者的临床特点,提高临床医生排查糖尿病并发耐药肺结核的意识和识别能力。

2. 对诊断的影响:糖尿病改变肺结核的临床表现和免疫状态,对传统诊断方法的敏感度和特异度提出了挑战。如全血干扰素试剂检测试验(Quantiferon[®] test)被证实在糖尿病并发菌阴肺结核患者中的检测敏感度是降低的^[38];更有研究进一步指出,糖尿病患者空腹血糖水平和结核特异性 INF- γ 水平降低呈明显负相关,和结核感染状态无关^[39]。但耐药结核病的确诊主要依赖于细菌学培养和分子

学诊断,传统结核分枝杆菌培养方法可以进行菌种鉴定和药敏检测,是确诊耐药肺结核的金标准,但耗时较长,延误治疗;结核分枝杆菌快速培养法(MGIT 960)较传统培养耗时有所缩短,但价格昂贵,在中、低收入国家使用受到限制;分子生物学主要利用 PCR 扩增和逆转录技术快速检测出耐药相关变异基因,比较成熟的有基因芯片、GeneXpert MTB/RIF 和 GenoType MTBDRplus,这些技术具有快速、高敏感度的特点,GeneXpert MTB/RIF 被 WHO 推荐用于中、低收入国家,但价格仍相对昂贵,需要复杂精细的实验设备,且对利福平耐药检测的特异度不高。耐药肺结核的诊断很大程度上依赖于痰菌状况。研究显示,糖尿病并发耐药肺结核痰菌阳性率高,菌载量大^[36],理论上糖尿病并发耐药肺结核患者的阳性检出率增加了。

3. 对治疗的影响:对于 DM-PTB 患者的化疗方案,2011 年《结核病和糖尿病防控指南》推荐有效降糖前提下的国际标准方案,为改善糖尿病对结核病预后的不良影响,临床上常常延长化疗时间^[40]。对于并发糖尿病的耐药肺结核患者的化疗方案,与单纯耐药肺结核的化疗方案原则上无差异,主要根据既往用药史、药敏试验结果、患者用药耐受性等,综合制定个体化方案^[41],然而并发糖尿病仍在一定程度上影响着耐药肺结核的治疗。

首先,抗结核药物的选择困难:(1)MDR-PTB 和 XDR-PTB 的化疗方案以二线抗结核药物为核心,氟喹诺酮类药物往往是最有效的抗结核药物,但加替沙星、左氧氟沙星因其对糖代谢的影响应慎选,氧氟沙星、环丙沙星因其抗结核作用较弱,不推荐用于耐药结核病的治疗,莫西沙星对糖代谢影响较少,且属于高代谢药物,是糖尿病并发耐药肺结核治疗的首先^[34, 41],但仍需密切监测血糖变化;(2)由于糖尿病患者肾脏、眼底、周围神经、血管等并发症的影响,使得抗结核药物的选择范围明显缩小;(3)有研究指出糖尿病患者对部分抗结核药物耐药率较高^[42],进一步增加了抗结核药物选择的难度。

其次,有效抗结核治疗难度大:(1)高血糖状态,以及部分降血糖药物可影响抗结核药物血药浓度水平;(2)抗结核治疗药物不良反应大,部分患者为了减轻药物不良反应减少药物剂量或中断治疗;(3)虽有研究发现二甲双胍能够提高线粒体活性氧的产生,促进吞噬溶酶体的融合,抑制耐药结核分枝杆菌的生长^[43],发挥降血糖和抗结核治疗的双重作用,然而大部分糖尿病患者的血糖水平不能单纯依靠二

甲双胍维持,且尚未发现其他具有协同抗结核作用的口服降血糖药物。研究显示,胰岛素降血糖治疗能较好地控制血糖并且达到稳定,改善并发结核病患者的疗效^[28, 44],但限于患者经济条件和治疗意愿等因素,胰岛素的治疗较难坚持。

最后,延长抗结核药物治疗疗程:并发糖尿病的 MDR-TB 患者多肺部感染较重、痰菌载量大、痰菌转阴时间较迟,需要延长治疗时间,以提高治愈率。2016 年 WHO 提出 MDR-TB 短程化疗方案,其适用范围不包括并发糖尿病的患者^[45],尚不清楚该方案在此类患者中的疗效。

五、糖尿病对耐药肺结核预后的影响

糖尿病使肺结核活动的风险增加近 3 倍^[46],是诱导肺结核耐药的高危因素,在临床上加大了对耐药肺结核患者的治疗难度,并可能对耐药肺结核患者的预后进一步的有进一步的影响。

结核病治疗的结果包括成功、失败、复发、死亡等,临床上常用痰菌转阴、肺部病灶吸收、体质量增加等指标综合判断疗效、评估预后,痰菌转阴失败是结核病不良预后的强力预测因子。Kang 等^[37]研究指出,并发糖尿病的 MDR-TB 患者治疗成功率(36.0%)、生存期(102 个月)均明显低于单纯 MDR-TB 患者(47.2%, 114 个月);Chung-Delgado 等^[47]也指出糖尿病使 MDR-TB 患者死亡风险增加 $[HR=4.10(95\%CI:2.15\sim7.85)]$;Salindri 等^[48]研究显示,糖尿病可降低 MDR-TB 患者的痰菌阴转率 $[aHR=0.34(95\%CI:0.13\sim0.87)]$;但也有研究认为,糖尿病降低 MDR-TB 患者痰菌阴转率并不明显,差异无统计学意义^[34]。可见,糖尿病对耐药肺结核的预后有着明显的不利影响,归纳其原因有:(1)改变机体免疫状态;(2)细菌载量大,痰菌转阴延迟;(3)降糖药和抗结核药物之间的相互干扰;(4)药物不良反应大,患者治疗依从性差;(5)部分并发糖尿病的 MDR-TB 患者死于糖尿病并发症等^[35]。以上与其诱导肺结核耐药的机制部分相同,体现了糖尿病对耐药肺结核影响的贯穿性、全程性,提示在结核病治疗的整个过程中血糖的良好控制都是极其重要的。

六、总结

在 WHO 阻断肺结核战略中提出的最关切问题是耐药肺结核的出现和传播。糖尿病对耐药肺结核的发生、发展、治疗及预后有着显著的影响,并发耐药肺结核也不利于患者血糖的控制。糖尿病和肺结核的双向监测是预防耐药肺结核产生的第一步,

对于确诊为 DM-PTB 的患者,血糖控制及抗结核药物治疗有效是治疗该类患者的重点和难点,也是预防耐药肺结核产生的关键。进展为耐多药的肺结核患者具有更大的传染性,其治疗难度更大、治疗效果更差,失败率、死亡率更高,制定恰当有效的耐药肺结核治疗方案、加强耐药肺结核患者的管理、阻断其传播极其重要。耐药肺结核的控制任重而道远,未来需要更多的人力、物力、财力投入到此项战斗中。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. WHO global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [2] Ade S, Affolabi D, Agodokpessi G, et al. Low prevalence of diabetes mellitus in patients with tuberculosis in Cotonou, Benin. *Public Health Action*, 2015, 5(2): 147-149.
- [3] Mi F, Jiang G, Du J, et al. Is resistance to anti-tuberculosis drugs associated with type 2 diabetes mellitus? A register review in Beijing, China. *Glob Health Action*, 2014, 7: 24022.
- [4] Wu Z, Guo J, Huang Y, et al. Diabetes mellitus in patients with pulmonary tuberculosis in an aging population in Shanghai, China: Prevalence, clinical characteristics and outcomes. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(2): 237-241.
- [5] Lin Y, Innes A, Xu L, et al. Screening of patients with diabetes mellitus for tuberculosis in community health settings in China. *Trop Med Int Health*, 2015, 20(8): 1073-1080.
- [6] Wang Q, Ma A, Han X, et al. Prevalence of type 2 diabetes among newly detected pulmonary tuberculosis patients in China: a community based cohort study. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82660.
- [7] Mi F, Tan S, Liang L, et al. Diabetes mellitus and tuberculosis: pattern of tuberculosis, two-month smear conversion and treatment outcomes in Guangzhou, China. *Trop Med Int Health*, 2013, 18(11): 1379-1385.
- [8] Lin Y, Li L, Mi F, et al. Screening patients with diabetes mellitus for tuberculosis in China. *Trop Med Int Health*, 2012, 17(10): 1302-1308.
- [9] Rifat M, Milton AH, Hall J, et al. Development of multidrug resistant tuberculosis in Bangladesh: a case-control study on risk factors. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105214.
- [10] Magee MJ, Kempker RR, Kipiani M, et al. Diabetes mellitus is associated with cavities, smear grade, and multidrug-resistant tuberculosis in Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(6): 685-692.
- [11] Chang JT, Dou HY, Yen CL, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on the clinical severity and treatment outcome in patients with pulmonary tuberculosis: a potential role in the emergence of multidrug-resistance. *J Formos Med Assoc*, 2011, 110(6): 372-381.
- [12] Mehta S, Yu EA, Ahamed SF, et al. Rifampin resistance and diabetes mellitus in a cross-sectional study of adult patients in rural South India. *BMC Infect Dis*, 2015, 15: 451.
- [13] Hsu AH, Lee JJ, Chiang CY, et al. Diabetes is associated with drug-resistant tuberculosis in Eastern Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(3): 354-356.
- [14] 陈洁, 李强, 赵蓉, 等. 复治肺结核合并糖尿病患者红细胞中 GLUT1 表达及意义. *临床肺科杂志*, 2016, 21(6): 1066-1069.
- [15] Zhang Q, Xiao H, Sugawara I. Tuberculosis complicated by diabetes mellitus at shanghai pulmonary hospital, China. *Jpn J Infect Dis*, 2009, 62(5): 390-391.
- [16] Babalik A, Ulus IH, Bakirci N, et al. Plasma concentrations

- of isoniazid and rifampin are decreased in adult pulmonary tuberculosis patients with diabetes mellitus. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(11):5740-5742.
- [17] Berezin AE, Kremzer AA, Samura TA, et al. Impaired immune phenotype of circulating endothelial-derived microparticles in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*, 2015, 38(8):865-874.
 - [18] Meenakshi P, Ramya S, Lavanya J, et al. Effect of IFN- γ , IL-12 and IL-10 cytokine production and mRNA expression in tuberculosis patients with diabetes mellitus and their household contacts. *Cytokine*, 2016, 81:127-136.
 - [19] Brill KJ, Li Q, Larkin R, et al. Human natural killer cells mediate killing of intracellular *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv via granule-independent mechanisms. *Infect Immun*, 2001, 69(3):1755-1765.
 - [20] Pasipanodya JG, Gumbo T. A new evolutionary and pharmacokinetic-pharmacodynamic scenario for rapid emergence of resistance to single and multiple anti-tuberculosis drugs. *Curr Opin Pharmacol*, 2011, 11(5):457-463.
 - [21] Cohen T, Murray M. Modeling epidemics of multidrug-resistant *M. tuberculosis* of heterogeneous fitness. *Nat Med*, 2004, 10(10):1117-1121.
 - [22] Pizzol D, Di Gennaro F, Chhaganlal KD, et al. Tuberculosis and diabetes: current state and future perspectives. *Trop Med Int Health*, 2016, 21(6):694-702.
 - [23] Fisher-Hoch SP, Mathews CE, McCormick JB. Obesity, diabetes and pneumonia: the menacing interface of non-communicable and infectious diseases. *Trop Med Int Health*, 2013, 18(12):1510-1519.
 - [24] Oluboyo PO, Erasmus RT. The significance of glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, 1990, 71(2):135-138.
 - [25] 尹小芳, 葛海波, 马建华, 等. 肺结核合并糖尿病患者 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞与血糖的相关分析. *临床肺科杂志*, 2015, 20(11):1946-1948.
 - [26] Butov DO, Kuzhko MM, Makeeva NI, et al. Association of interleukins genes polymorphisms with multi-drug resistant tuberculosis in Ukrainian population. *Pneumonol Alergol Pol*, 2016, 84(3):168-173.
 - [27] 范任华, 向延根, 杨励, 等. 多耐药肺结核患者特异性细胞免疫失衡与调节性 T 细胞 CD4⁺CD25⁺CD127^{low} 有关. *东南大学学报(医学版)*, 2015, 34(4):525-531.
 - [28] 郭素花, 林榕, 薛志伟, 等. 胰岛素控制血糖治疗糖尿病合并肺结核的疗效分析. *中国实用医刊*, 2016, 43(13):65-67.
 - [29] Boglou P, Steiropoulos P, Papanas N, et al. Hypoglycaemia due to interaction of glimepiride with isoniazid in a patient with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Case Rep*, 2013, pii: bcr2012008528.
 - [30] Duangrithi D, Thanachartwet V, Desakorn V, et al. Impact of diabetes mellitus on clinical parameters and treatment outcomes of newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients in Thailand. *Int J Clin Pract*, 2013, 67(11):1199-1209.
 - [31] Zhang JG, Ho T, Callendrello AL, et al. A multi-endpoint evaluation of cytochrome P450 1A2, 2B6 and 3A4 induction response in human hepatocyte cultures after treatment with β -naphthoflavone, phenobarbital and rifampicin. *Drug Metab Lett*, 2010, 4(4):185-194.
 - [32] Telfer SJ. Fluoroquinolone antibiotics and type 2 diabetes mellitus. *Med Hypotheses*, 2014, 83(3):263-269.
 - [33] Saraya A, Yokokura M, Gonoi T, et al. Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and beta-cell ATP-sensitive K⁺ channels. *Eur J Pharmacol*, 2004, 497(1):111-117.
 - [34] Aspinall SL, Good CB, Jiang R, et al. Severe dysglycemia with the fluoroquinolones: a class effect? *Clin Infect Dis*, 2009, 49(3):402-408.
 - [35] Bodnar T, Starr K, Halter JB. Linezolid-associated hypoglycemia in a 64-year-old man with type 2 diabetes. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2011, 9(1):88-92.
 - [36] Magee MJ, Kempker RR, Kipiani M, et al. Diabetes mellitus, smoking status, and rate of sputum culture conversion in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study from the country of Georgia. *PLoS One*, 2014, 9(4):e94890.
 - [37] Kang YA, Kim SY, Jo KW, et al. Impact of diabetes on treatment outcomes and long-term survival in multidrug-resistant tuberculosis. *Respiration*, 2013, 86(6):472-478.
 - [38] Choi JC, Jarlsberg LG, Grinsdale JA, et al. Reduced sensitivity of the QuantiFERON[®] test in diabetic patients with smear-negative tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(5):582-588.
 - [39] Faurholt-Jepsen D, Aabye MG, Jensen AV, et al. Diabetes is associated with lower tuberculosis antigen-specific interferon gamma release in Tanzanian tuberculosis patients and non-tuberculosis controls. *Scand J Infect Dis*, 2014, 46(5):384-391.
 - [40] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes. Geneva: World Health Organization, 2011.
 - [41] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2015). *中国防痨杂志*, 2015, 37(5):421-469.
 - [42] Demir M, Gokturk HS, Ozturk NA, et al. Clarithromycin resistance and efficacy of clarithromycin-containing triple eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in type 2 diabetes mellitus patients. *South Med J*, 2009, 102(11):1116-1120.
 - [43] Singhal A, Jie L, Kumar P, et al. Metformin as adjunct anti-tuberculosis therapy. *Sci Transl Med*, 2014, 6(263):263ra159.
 - [44] 刘娥元. 抗结核药联合降糖方案对糖尿病并发肺结核患者的治疗效果分析. *医学信息*, 2015, 28(20):14-15.
 - [45] World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2016.
 - [46] Prakash BC, Ravish KS, Prabhakar B, et al. Tuberculosis-diabetes mellitus bidirectional screening at a tertiary care centre, South India. *Public Health Action*, 2013, 3(Suppl 1):S18-S22.
 - [47] Chung-Delgado K, Guillen-Bravo S, Revilla-Montag A, et al. Mortality among MDR-TB cases: comparison with drug-susceptible tuberculosis and associated factors. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0119332.
 - [48] Salindri AD, Kipiani M, Kempker RR, et al. Diabetes reduces the rate of sputum culture conversion in patients with newly diagnosed multidrug-resistant tuberculosis. *Open Forum Infect Dis*, 2016, 3(3):ofw126.

(收稿日期:2016-08-17)

(本文编辑:孟莉 范永德)