

栏目特约 博士达药业

糖尿病并发结核病综述

★ 龚伟伟¹ 杨云华¹ 指导:吴敏² (1.南京中医药大学 2005 级硕士研究生 南京 210000;2.南京中医药大学 南京 210000)

文献综述

关键词:糖尿病;结核病

中图分类号:R 587.1 R 52 **文献标识码:**A

糖尿病是结核病重要的相关性疾病之一,糖尿病患者是结核病的易感者。糖尿病与结核病是一对有害的伙伴(Bad companions),表明其密切的相关性。国内外临床观察结果^[1]也显示糖尿病患者的结核病患病率较非糖尿病患者群高2~4倍或3~6倍,糖尿病控制不良者结核病发病率约比控制良好者高3倍;而活动性结核病作为感染因素又可加重糖尿病,甚至诱发酮症酸中毒等急性并发症。因此,并发糖尿病的结核病的诊断与治疗一直是结核科医生关注的重要课题之一。

1 糖尿病并发结核病的情况

结核病是威胁人类健康的慢性传染病之一,是各种传染病的第一杀手,我国是全球22个结核病高疫情国家之一^[2]。糖尿病与肺结核并发的顺序为糖尿病先于肺结核者占多数,占70%~85%,其次为同时发现,或肺结核先于糖尿病。有作者^[3]报告,16.2%~37.0%活动性肺结核患者口服葡萄糖耐量试验显示有糖耐量异常,经抗结核治疗后多数患者可恢复正常,提示活动性结核病可能影响糖代谢。此外,糖尿病患者不仅易于并发肺结核,还可并发肺外结核,乃至全身播散性结核病。

糖尿病和结核病的发病高峰年龄相吻合,两病相互促进,互为因果,糖尿病患者是结核病的高危人群,同时结核病患者中糖尿病的患病率也较非结核病患者为高,所以两病共存的现象在临幊上更为常见。且糖尿病和结核病两病共存时,糖尿病的进展速度快,更易发生酮症酸中毒,预后凶险;结核菌更易表现为多种耐药性^[4],给治疗带来了极大的困难,成为威胁人类生命和健康的重大公共卫生问题。

2 糖尿病并发结核病的机理分析

2.1 西医机理

糖尿病与结核病的关系是单向性关系,多数流行病学及临床研究结果均表明糖尿病是结核病的独立危险因素。Antony^[5]等通过对138例培养阳性的结核病患者(56%为肺

结核,44%为肺外结核)的危险因素分析,发现糖尿病患者的结核病发病的OR为5.5。Lam等^[6]报告27年间共进行尸检13 215例,其中糖尿病820例,其中并发结核病或真菌感染者占53%。Feleke等^[7]发现糖尿病患者并发结核病时,90%处于严重高血糖阶段。美国的Singh^[8]报道了结核和HLA-DR2的相关性。其后相继有学者报道了不同种族中结核和HLA-DR的相关性。印度尼西亚和俄罗斯人群的结核与HLA-DR2相关,北美黑人中结核和HLA-DR5相关现将其可能机制归纳如下。

2.1.1 糖代谢紊乱 已证实慢性高血糖可影响白细胞的吞噬能力。李氏^[9]报告糖尿病患者组白细胞吞噬率、吞噬指数和溶菌率均显著低于对照组,高血糖还可刺激白细胞的胞吐作用(exocytosis)。电镜下显示糖尿病患者的白细胞形态规则、少突起、变形活动不活跃、较少吞噬现象、胞浆内细胞器稀少、溶酶体反应低下。还有实验表明,链脲霉素(streptozotocin)诱导的糖尿病小鼠对2,4二硝基氟苯(2,4-dinitrofluorobenzene)的迟发性超敏反应性降低,肉芽肿形成受抑,因此,糖尿病患者对感染的易感性高于一般人群。张氏^[10]等会回顾过去20年文献报告糖尿病继发感染的发生率为32.7%~90.5%,其中以呼吸系感染如肺炎、慢性支气管炎合并感染、肺化脓等多见。此外,组织内含糖量高不仅有利于普通细菌繁殖,对结核菌的生长可能也是需要的重要的碳源。

2.1.2 脂肪代谢紊乱 糖尿病患者常伴有高脂血症,甘油三酯增高,作为甘油三酯的代谢产物之一,甘油也是结核杆菌繁殖生长的重要碳源。由于柠檬酸循环减弱,糖异生增强,乙酰辅酶A合成胆固醇功能旺盛,故糖尿病患者常伴有高胆固醇血症。20世纪60年代曾有作者发现培养基内加入适量胆固醇可刺激结核杆菌生长。另有作者^[11]报告糖尿病患者血浆丙酮酸水平显著高于正常人,2型糖尿病尤为明显。日本原敏彦等^[12]实验证明,并发糖尿病的结核病患者周围

血分离的白细胞加入适量的游离脂肪酸或饱和脂肪酸后，白细胞吞噬 3H-BCG 数降低。早年还有作者推测，糖尿病患者胡萝卜素转换成脂溶性维生素功能降低，从而导致呼吸道上皮细胞对感染的防御功能低下。

2.1.3 蛋白质代谢紊乱 蛋白质代谢紊乱可引起低蛋白血症、营养不良而降低机体防御功能。有报告^[13]长期高血糖可促进体内多种蛋白质非酶性糖基化 (nonenzymatic glycosylation, NEG) 而形成高级糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGE), 从而导致许多病理生理变化，包括免疫球蛋白生物活性下降，免疫功能降低等。AGE 可被体内单核细胞表面的 AGE 受体识别、结合、吞噬，促进 TNFα 及其它细胞因子产生、诱导一系列免疫反应。还有作者^[8]认为，组织蛋白非酶性糖基化可引起肺组织结缔组织的改变，降低局部防御功能。

2.1.4 机体免疫功能低下 早有研究证明，糖尿病并发结核病患者 T 淋巴细胞数低于正常人，且淋巴细胞转化功能降低。1992 年 Tsukaguchi^[14] 等分别检测糖尿病并发结核病、单纯结核病及健康人血清中 IL-1B、TNFα 及 IL-6 水平，发现糖尿病并发结核组上述细胞因子均明显低于单纯结核组。作者还比较了糖尿病控制良好与不良组 (空腹血糖 < 140mg% 及 > 140mg%)，发现控制不良组 IL-1B 及 TNFα 水平更低，且 TNFα 水平与糖化血红蛋白 HbA1c 呈负相关 ($P < 0.001$)。Wang 等^[15] 还报告，肺结核患者支气管肺泡灌洗液中低致密度肺泡巨噬细胞数 (hypodense AM, < 1.030g/ml) 及巨噬细胞内 H2O2 产量高于正常人，而并发糖尿病组则显著低于单纯肺结核组，提示两病并发组患者肺泡巨噬功能低下，且与肺部病变范围、痰菌量呈负相关。此外，还有作者报告糖尿病患者自然杀伤细胞活性明显降低。

2.1.5 其它 肺并不是糖尿病的靶器官，但不少研究发现糖尿病患者肺泡上皮细胞增厚，肺毛细血管基底膜增厚、肺弹性下降从而导致肺容量下降，肺弥散功能低下、肺顺应性低下等。早年，日本须加^[16]也曾报道糖尿病患者 PO_2 降低、肺毛细血管基底膜增厚、肺表面活性物质减少、II 型肺泡上皮细胞粗面内质网及高尔基小体扩张。还有作者^[17] 提出，糖尿病性自主神经病变可导致气道反应性下降、支气管扩张性下降，从而易于发生肺炎、肺结核、肺真菌感染。我国也有作者对比测定了 1 型糖尿病 30 例、2 型糖尿病 30 例及正常人 62 例的肺功能，发现糖尿病患者总肺容量 (TLC) 及弥散功能降低。此外，糖尿病患者红细胞 2,3-二磷酸甘油酸合成减少、糖化血红蛋白增加，导致血红蛋白氧离曲线左移，不利于氧的释放。Pan^[18] 等认为低氧血症可促进糖皮质激素分泌增加，导致血糖增高，直接或间接有利于细菌的生长。

2.2 中医机理

糖尿病中医称“消渴”，多由禀赋不足，饮食不节，过食肥甘厚味，或情志失调，劳欲过度所致。其病变部位在肺、胃（脾）、肾，主要是肾，三脏相互影响。肺结核中医称“肺痨”，其主要致病因素，一为感染痨虫，一为正气不足，病变部位主要在肺，与脾肾密切相关。两病病机初期均表现为阴虚，阴虚火旺，日久则阴伤及气，致气阴两虚，或阴损及阳致阴阳两

虚。

3 糖尿病并发结核病的临床治疗

姜氏^[19]等观察 38 例 2 型糖尿病合并肺结核认为：良好地控制血糖能有效提高机体的免疫功能是肺结核合并糖尿病治疗的关键。若血糖控制好，肺结核病灶吸收，空洞闭合，痰菌阴转，与单纯肺结核疗效无显著差异。对合并两病患者的治疗，应合理控制饮食，当血糖在 11 mmol/l 以上，应首选胰岛素治疗，普通胰岛素耐药者可应用诺合灵；血糖在 11 mmol/l 以下的患者可单用降糖药物，对血糖控制不佳者则予胰岛素、降糖药物联用。应注意抗痨药物对糖尿病的不良影响，利福平有对抗磺脲类药物的作用，抗痨药物与降糖药物联用应增加后者的剂量，丙硫异烟胺有降血糖作用，联用时应减少降糖药物的剂量；乙胺丁醇药物和糖尿病对眼有双重不良反应，应定期作眼底检查。

至于糖尿病合并肺结核治疗疗程目前尚存争议，Wadam^[20] 提出 6 个月短程方案不适合肺结核合并糖尿病患者。通过研究 66 例 2 型糖尿病合并肺结核，结果显示总疗程 1 年组较 9 月组空洞闭合率及痰菌阴转率高，王氏^[21] 等支持 1 年以上的长程抗结核治疗。考虑原因有：(1) 糖尿病难于控制，使结核病未能完全达到临床治愈，加之病人出院后不重视血糖的定期复查和调节降糖药物而造成肺结核的复发和恶化。(2) 结核病又可使糖尿病难以控制，某些抗结核药物如异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等对糖代谢或降糖药有一定影响。因此，糖尿病病人出现呼吸道、结核中毒症状或体重减轻、糖尿病控制不理想时，应警惕合并肺结核。肺结核病人化疗后效果不佳，胸部 X 线出现病变恶化，痰菌转阴不及时，应警惕合并糖尿病。良好的血糖控制及早期长程抗结核治疗是治疗糖尿病合并肺结核的关键。

明氏^[22] 观察 78 例糖尿病合并结核病患者按四药联合、规则化疗后其临床症状好转慢，肺结核 X 线影像消失慢，短程化疗方案应谨慎，多数疗程均在 1~2 年以上。故治疗时应注意：(1) 停药时间不能一概而论，应根据病变转归而定。(2) 个别患者有原发耐药现象，抗痨治疗中应做结核菌耐药试验。(3) 口服降糖药控制血糖效果差，相关研究提示^[23]：胰岛素疗法较口服降糖药明显缩短了病灶吸收时间，所以强化期须应用普通胰岛素。(4) 血浆、人体白蛋白、氨基酸、胸腺肽、微卡等支持治疗可提高疗效。由于老年人肝血流量减少，肝血流量仅为青年人的 40%~50%。^[24] 肝药酶活性降低致药物生物转化与合成等代谢减少，药物灭活减少；而糖尿病患者由于代谢异常，肾动脉硬化，肾小球滤过率下降等因素，均影响抗结核药物及降糖药物在体内的清除，增加肝毒性。应用四联抗结核药物 7~30 天内发生中~重度肝功能损害 10 例，达 12.9%。建议患者服药 7 天应积极检测肝功能，随时改变药物剂量，加用保肝药物，临床症状明显及肝功能明显受损者应立即停药。

孙氏^[25] 等认为：结核病的疗效取决于血糖控制的程度，血糖控制应尽量达标。血糖控制不良时，抗痨药物不能发挥应有的疗效，还可能增加耐药菌株的产生。当明确糖尿病合并肺结核时，应采用胰岛素治疗。胰岛素的用量取决于结核

病的感染中毒程度和胰岛素的敏感性，应大于单纯糖尿病患者的用量。采用胰岛素并能避免口服降糖药对肝脏的损害。对老年人和肺部病情较重、肺功能较差的患者，应注意防止低血糖。为适当增加体重，能量摄入可在标准热量的基础上增加10%~20%。饮食中要有丰富的蛋白质[1~1.2g/(kg·d)]，要有一定的动物蛋白质。此外，还应适当补充叶酸、B族维生素、维生素A、钙剂。糖尿病合并结核病的化疗原则和单纯肺结核相同，治疗期需适当延长。世界卫生组织倡导“全程督导化学治疗”是指在治疗过程中，每次用药者必须在医务人员的直接监督下进行。这是解决结核病因不能坚持规律用药所导致治愈率低、复发率高、耐药率高的有效措施，对于糖尿病合并结核病治疗尤其重要。抗痨化疗时需要注意药物的毒副作用，利福平、利福定、吡嗪酰胺、对氨基水杨酸、乙硫异烟胺等具有肝毒性；异烟肼、乙胺丁醇、乙硫异烟胺、链霉素、卡那霉素具有神经毒性；链霉素、卡那霉素还具有严重的肾毒性，此外，吡嗪酰胺还可引起尿酸增高、消化道出血。糖尿病患者免疫功能低下是容易并发结核病的原因，因此有计划的进行主动免疫、卡介苗接种对于预防结核病的发生有积极意义。

卜氏^[26]认为治疗上：(1)坚持两病同时积极治疗的原则，才能奏效；(2)坚持结核病化疗原则：早期、联合、规律、全程、适量；(3)坚持糖尿病治疗的五项原则：教育与心理治疗、饮食治疗、药物治疗、体育疗法与糖尿病检测；(4)密观察抗结核药物可能对糖尿病的各种并发症发生的影响，必要时需酌情调整剂量；(5)糖尿病并发活动性肺结核时，适当增加总热量及蛋白质含量，运动需量力而行，结核中毒症状明显或咯血者暂不宜锻炼；(6)抗结核治疗疗程宜适当延长，虽然，有不少报告表明单纯肺结核与并发糖尿病二组9~12个月短程化疗的复发率无差异。但也有一些报告其结论与之相反，还有作者^[27]发现，并发糖尿病患者中耐药、耐多药结核病显著高于单纯肺结核患者，各为36%(18/50)与10%(10/100)，Subhash等^[28]报告两病并发病的耐多药结核病发生率高达26%；(7)在糖尿病药物治疗方面，除磺脲类、双胍类口服降糖药外，还有葡萄糖苷酶抑制剂(拜糖平、倍欣等)，有刺激胰岛素分泌作用的苯甲酸衍生物(瑞格列奈、那格列奈)及能从多种角度增强胰岛素敏感性的噻唑烷二酮(罗格列酮、吡格列酮)。随着分子生物学发展，通过基因重组技术生物合成的人胰岛素也已广泛应用于临床，包括短效、中效以及不同比例组成的短、中效混合胰岛素，根据临床情况，可酌情搭配采用。

总之，笔者认为虽然糖尿病易于并发结核病的机制研究较少，尚未完全阐明，但治疗已形成共识：控制血糖，提高机体的免疫功能，联合用药，两病同治。

参考文献

- [1]朱红.糖尿病并发结核病的发病率及其临床特征[J].国外医学内分泌学分册,2005,25(4):270~271.
- [2]JawadF, Sher A S, Memon R, et al. Glucoseintolerance in pulmonary tuberculosis[J]. J Pak Med Assoc, 2002, 45(9):237~240.
- [3] Oluboye Po, Erasmus RT. The significance of glucoseintolerance in pulmonary tuberculosis[J]. Tuberle, 2002, 71(2):135~140.
- [4]Dyck RF, Klomp H, Marciuk DD, et al. The relationship between diabetes and tuberculosis in Saskatchewan: comparison of registered Indians and other Saskatchewan people [J]. Can J Public Health, 2007, 98(1):55~59.
- [5]Antony L. Diabetes mellitus, tuberculosis and the mycobacteria: twomillenia of enigma [J]. Med Hypotheses, 2005, 65(3):433~439.
- [6]Lam KY. Autopsyfindings in diabeticpatients: a 27 - yr clinicopathologic study with emphasis on opportunistic infections and cancer [J]. Endocrinopathol, 2002, 13(1):39~45.
- [7]Feleke Y, Abdulkadir J, Aderaye G. Prevalence and clinical features of tuberculosis in Ethiopia and diabetic patients [J]. East Afr Med J, 1999, 76(7):361~365.
- [8]Singla R, Khan N, Al-Sharif N, et al. Intestations and treatment outcome of pulmonary TB patients [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2006, 10(1):74~79.
- [9]李铁荣.肺结核合并糖尿病临床分析[J].职业与健康,2006,22(7):546~547.
- [10]张勉之,朱玉霞.糖尿病并发结核病流行病学研究进展[J].天津医药,2007,35(6):474~475.
- [11]黄凤萍.2型糖尿病合并肺结核的临床探讨[J].右江民族医学院学报,2007,1(2):201~202.
- [12]Marvisi M, Marani G, Brianti M, et al. Pulmonary complications in diabetes mellitus [J]. Recent Prog Med, 2000, 87(12):623~625.
- [13]罗茂红.糖尿病与肺结核并发的流行病学研究进展[J].中国防痨杂志,2004,26(2):114~115.
- [14]Tsukaguchi K, Okamura H, Ikuno M, et al. The reaction between diabetes and IFN- γ and IL-10 production by CD4⁺ ABT cell and monocytes in patients with pulmonary tuberculosis [J]. Kekkaku, 2004, 72(11):617~620.
- [15]Wang CH, Yu CT, Lin HC, et al. Hypodense alveolar macrophages in patients with diabetes mellitus and active pulmonary tuberculosis [J]. Tuber Lung Dis, 1999, 79(4):235~237.
- [16]Yamagishi F, Sasaki Y, Yagi T, et al. Frequency of complication of diabetes mellitus in pulmonary tuberculosis [J]. Kekkaku, 2000, 75:435~437.
- [17]李东方,李革.糖尿病合并肺结核128例临床分析[J].中国糖尿病杂志,1999,7(4):243~244.
- [18]Pan XR, Liu J, Yang WY, et al. Prevalence of diabetes and its risk factors in China [J]. 1994, Diabetes Care, 1997, 20:1 664~1 666.
- [19]姜国伟,陈灵光.2型糖尿病合并肺结核38例临床分析[J].临床肺科杂志,2005,27(3):23~25.
- [20]Wada M, The effectiveness of pyrazinamide-containing six-month short-course chemotherapy. Kekkaku [J]. 2000 Nov, 75(11):665~673.
- [21]王晓华.2型糖尿病合并肺结核的临床研究[J].临床肺科杂志,2006,11(3):25~28,311~312.
- [22]明媛英.78例糖尿病合并结核病临床分析[J].高校保健医学研究与实践,2006,3(2):12~15.
- [23]Banya iMD. Diabetes and tuberculosis [J]. Arch Intern Med, 2004, 74:445~447.
- [24]王宝恩,张定凤.现代肝脏病学[M].乌鲁木齐:科学出版社,2003:683~685.
- [25]孙超,朱艳琴,张建陶.常州市肺结核并糖尿病的流行病学分析[J].中国慢性病预防与控制,2004,10(1):10~11.
- [26]卜建玲,马玲.糖尿病与肺结核[J].中国抗生素杂志,2004,29(14):15~17,738~741.
- [27]Bashar M, Alcabe P, Rom WN, et al. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue-Chest Service 1987 to 1997 [J]. Chest, 2001, 120(5):1 514~1 515.
- [28]Subhash HS, Ashwin I, Mukundan U, et al. Drugresistant tuberculosis in diabetes mellitus: a retrospective study from South India [J]. Trop Doct, 2003, 33(3):154~157.

(收稿日期:2007-05-28)