

诊入院或突然发病时,可以综合以上因素快速、有效判断疾病的危急程度,对于血流动力学不稳定、心电图宽 QRS 波患者,应立即启动抢救应急程序,挽救患者生命;对于血流动力学相对稳定的患者,则应采取有针对性的措施,减少恶性心血管事件的发生。但本研究为单中心、回顾性研究,总体样本量较小,结果需进一步验证,未来可建立判断快速性心律失常病情危急程度的条目以使医务人员快速掌握。

### 参 考 文 献

- [1] 汤日波,董建增,马长生. 快速性心律失常介入治疗进展[J]. 临床内科杂志,2015,32(1):13-16.
- [2] 杨艳敏,朱俊. 心律失常的紧急处理—《心律失常紧急处理专家共识》解读[J]. 中华心脏与心律电子杂志,2013,1(1):17-19.
- [3] Abou ZM, Rosenfeld LE. Tachyarrhythmia Onset Captured on Telemetry Deciphers the Diagnosis[J]. JAMA Intern Med,2017,177(11):1673-1675.
- [4] 齐兵,高继龙. 宽 QRS 波群心动过速的临床意义与分析[J]. 中国

- 医药指南,2018,16(5):203-204.
- [5] 边素艳,刘宏斌,刘宏伟,等. 1157 例心律失常住院老年患者疾病谱分析[J]. 解放军医学院学报,2017,38(1):1-5.
- [6] 曹威,宋涛,韩百合,等. 室性心律失常相关神经机制的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2017,17(11):2162-2165.
- [7] 史云桃,邢玉龙,蒋廷波. 持续性心房颤动危险因素的单中心研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2015,17(12):1243-1245.
- [8] 郭继鸿. 宽 QRS 波心动过速的鉴别诊断:室速积分法[J]. 临床心电学杂志,2018,27(1):55-64.
- [9] Brugada P, Brugada J, Mont L, et al. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex [J]. Circulation, 1991, 83(5):1649-1659.
- [10] 朱俊. 心血管急症救治(4)宽 QRS 波心动过速的诊断和处理(续 3)[J]. 中国循环杂志,2014,29(2):84-86.
- [11] Neumar RW, Otto CW, Link MS, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. Circulation, 2010, 122(18 Suppl 3):S729-S767.

(收稿日期:2019-07-30)

(本文编辑:余晓曼)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.013

http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.013

## · 临床诊治经验与教训 ·

### 二甲双胍对肺结核合并糖尿病患者痰菌转阴的影响

杨万福 张菊侠

[关键词] 肺结核; 糖尿病; 二甲双胍

糖尿病是结核病的危险因素,糖尿病患者结核病的发病率高于正常人群,并且糖尿病还可影响抗结核药物的疗效和结核病人的预后<sup>[1-2]</sup>。目前认为有效控制血糖能促进痰菌转阴和增强抗结核疗效。二甲双胍是治疗 2 型糖尿病的一线用药<sup>[3]</sup>。体外研究发现二甲双胍能促进吞噬溶酶体的融合、增强线粒体活性氧的产生而抑制结合分枝杆菌生长<sup>[4]</sup>。而体内研究则发现二甲双胍能明显降低结核病模型小鼠的肺损伤程度和菌量<sup>[5]</sup>。因此,有学者提出了以二甲双胍治疗的抗结核宿主导向治疗(HDT),通过增强宿主对抗结核分枝杆菌的胞内感染、抑制炎症反应而清除病原菌<sup>[6]</sup>。本研究主要探讨二甲双胍对肺结核合并糖尿病患者强化治疗后痰菌转阴及肺结核复发的影响。

#### 对象与方法

1. 对象:纳入 2011 年 1 月~2016 年 12 月于我院接受治疗的肺结核合并糖尿病患者 105 例,其中男 82 例(79.1%),女 23 例(21.9%),年龄 34~76 岁,平均年龄(59.8±14.0)岁。纳入标准:(1)痰菌培养阳性的肺结核;(2)符合糖尿病诊断标准,即随机血糖≥11.1 mmol/L 或空腹血糖≥7.0 mmol/L;(3)抗结核治

疗 2 个月后有痰菌培养结果;(4)完成 2 个月的异烟肼(H)、利福平(R)、吡嗪酰胺(Z)、乙胺丁醇(E)或链霉素(S)强化治疗。排除标准:(1)肺外结核病;(2)非糖尿病或血糖控制方案不详;(3)合并肝硬化、慢性肺病、慢性肾病、自身免疫性疾病等;(4)失访或死亡。依据有无接受二甲双胍治疗,将 105 例患者分为二甲双胍治疗组 62 例(59.0%)和无二甲双胍治疗组 43 例(41.0%)。依据强化治疗 2 个月后痰菌是否转阴,将 105 例患者分为痰菌转阴组 69 例(65.7%)和痰菌未转阴组 36 例(32.3%)。依据血糖控制情况,将 105 例患者分为血糖正常组 25 例(23.8%)和血糖升高组 80 例(76.2%)。

2. 方法:收集所有患者治疗前空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)及胸部 X 线检查结果(肺空洞性改变或炎症浸润情况)等,采用痰培养法(BACTEC MGIT-960 系统)检测结核杆菌感染情况。以强化治疗 2 个月后痰菌转阴为主要观察指标,以抗结核治疗完成后 1 年内的肺结核复发率为次要观察指标。将在痰菌培养和药敏试验中至少对 H 和 R 耐药定义为耐药肺结核病,对至少 4 种抗结核药物耐药定义为广泛耐药肺结核病。

3. 统计学处理:应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用单因素和多因素 logistic 回归分析评估抗结核强化治疗后痰菌转阴和复发的影

作者单位:710100 西安,陕西省结核病防治院内三科(杨万福),内六科(张菊侠)

通讯作者:张菊侠,E-mail:zhangjx0576@163.com

响因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**结 果**

1. 二甲双胍治疗组和无二甲双胍治疗组患者临床资料比较:两组患者性别、年龄、FPG、HbA1c 水平及有结核病史、接受胰岛素治疗、有肺空洞形成、出现耐药、耐多药、广泛耐药患者比例比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。二甲双胍治疗组痰菌转阴患者比例高于无二甲双胍治疗组( $P < 0.05$ ),肺结核复发患者比例低于无二甲双胍治疗组( $P < 0.05$ )。见表 1。

2. 痰菌转阴组和痰菌未转阴组患者临床资料比较:两组患者性别、年龄、FPG、HbA1c 水平及有结核病史患者比例比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。痰菌转阴组接受二甲双胍和胰岛素治疗患者比例均高于痰菌未转阴组,有肺空洞形成和出现耐药、耐多药、广泛耐药、肺结核复发患者比例均低于痰菌未转阴组( $P < 0.05$ )。见表 2。

3. 血糖正常组和血糖升高组患者临床资料比较:两组患者性别、年龄、有结核病史、出现肺空洞、耐药、耐多药、广泛耐药、痰菌转阴及肺结核复发患者比例比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。血糖升高组患者 FPG、HbA1c 水平均高于血糖正常组,接受二甲双胍和胰岛素治疗患者比例均低于血糖正常组( $P < 0.05$ )。见表 3。

4. 肺结核合并糖尿病患者痰菌转阴的影响因素分析:单因素 logistic 回归分析结果显示,男性、二甲双胍治疗、胰岛素治疗、肺空洞形成、耐药与肺结核合并糖尿病患者痰菌转阴相关( $P < 0.05$ )。多因素 logistic 回归分析结果显示,二甲双胍治疗是肺结核合并糖尿病患者痰菌转阴的独立保护因素,而肺空洞形成和耐药是其痰菌转阴的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

5. 肺结核合并糖尿病患者肺结核复发的影响因素分析:单因素 logistic 回归分析结果显示,年龄  $> 60$  岁、二甲双胍治疗、肺空洞形成、耐药与肺结核合并糖尿病患者肺结核复发相关( $P < 0.05$ )。进一步行多因素 logistic 回归分析结果显示,二甲双胍治疗是肺结核合并糖尿病患者肺结核复发的独立保护因素,而肺空洞形成是肺结核合并糖尿病患者肺结核复发的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 5。

**表 1 二甲双胍治疗组和无二甲双胍治疗组患者临床资料比较[例, (%) ]**

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	FPG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	HbA1c(%, $\bar{x} \pm s$ )	结核病史
二甲双胍治疗组	62	51/11	58.4 ± 13.3	11.4 ± 2.9	8.08 ± 2.00	10(16.1)
无二甲双胍治疗组	43	31/12	61.2 ± 16.2	10.7 ± 3.4	8.03 ± 2.13	11(25.6)
$\chi^2/t$ 值		1.534	0.970	1.133	0.123	1.418
$P$ 值		0.216	0.335	0.260	0.903	0.234

组别	例数	胰岛素治疗	肺空洞	耐药	耐多药	广泛耐药	痰菌转阴	肺结核复发
二甲双胍治疗组	62	13(21.0)	26(41.9)	13(21.0)	2(3.2)	4(6.5)	47(75.8)	3(4.8)
无二甲双胍治疗组	43	16(37.2)	13(30.2)	7(16.3)	1(2.3)	1(2.3)	22(51.2)	8(18.6)
$\chi^2/t$ 值		3.350	1.489	0.362	0.074	0.953	6.844	5.130
$P$ 值		0.067	0.222	0.547	0.785	0.329	0.009	0.024

**表 2 痰菌转阴组和痰菌未转阴组患者临床资料比较[例, (%) ]**

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	FPG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	HbA1c(%, $\bar{x} \pm s$ )	结核病史
痰菌转阴组	69	49/20	61.4 ± 14.4	11.4 ± 3.7	8.04 ± 2.08	13(18.8)
痰菌未转阴组	36	33/3	58.2 ± 16.3	12.6 ± 2.9	8.17 ± 1.89	8(22.2)
$t/\chi^2$ 值		3.731	1.033	1.692	0.313	0.169
$P$ 值		0.053	0.304	0.094	0.755	0.681

组别	例数	二甲双胍治疗	胰岛素治疗	肺空洞	耐药	耐多药	广泛耐药	肺结核复发
痰菌转阴组	69	47(68.1)	24(34.8)	20(29.0)	7(10.1)	0(0)	1(1.4)	4(5.8)
痰菌未转阴组	36	15(41.7)	5(13.9)	19(52.8)	13(36.1)	3(8.3)	4(11.1)	7(19.4)
$t/\chi^2$ 值		6.844	5.166	5.736	10.344	5.919	4.870	4.698
$P$ 值		0.009	0.023	0.017	0.001	0.015	0.027	0.030

**表 3 血糖正常组和血糖升高组患者临床资料比较[例, (%) ]**

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	FPG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	HbA1c(%, $\bar{x} \pm s$ )	结核病史	二甲双胍治疗
血糖正常组	25	21/4	60.4 ± 13.2	6.5 ± 1.0	7.45 ± 1.13	6(24.0)	21(84.0)
血糖升高组	80	61/19	60.3 ± 11.5	13.1 ± 3.5	8.33 ± 1.78	15(18.8)	41(51.3)
$t/\chi^2$ 值		0.669	0.037	9.283	2.325	0.328	8.449
$P$ 值		0.413	0.971	<0.001	0.022	0.567	0.004

组别	例数	胰岛素治疗	肺空洞	耐药	耐多药	广泛耐药	痰菌转阴	肺结核复发
血糖正常组	25	11(44.0)	12(48.0)	5(20.0)	1(4.0)	2(8.0)	16(64.0)	4(16.0)
血糖升高组	80	18(22.5)	27(33.8)	15(18.8)	2(2.5)	3(3.8)	53(66.3)	7(8.8)
$t/\chi^2$ 值		4.405	1.657	0.019	0.154	0.759	0.043	1.068
$P$ 值		0.036	0.198	0.890	0.694	0.384	0.836	0.302

**表 4** 肺结核合并糖尿病患者痰菌转阴的多因素 logistic 回归分析

因素	$\beta$ 值	S. E.	Wald $\chi^2$ 值	OR(95% CI)	P 值
男性	-0.691	0.827	1.011	0.501(0.131~1.942)	0.315
二甲双胍治疗	1.758	0.350	14.382	5.803(3.221~9.248)	<0.001
胰岛素治疗	0.389	0.568	1.205	1.476(0.699~2.807)	0.272
肺空洞	-1.000	0.407	6.023	0.368(0.130~0.643)	0.014
耐药	-1.394	0.529	4.983	0.248(0.072~0.832)	0.026

**表 5** 肺结核合并糖尿病患者肺结核复发的多因素 logistic 回归分析

因素	$\beta$ 值	S. E.	Wald $\chi^2$ 值	OR(95% CI)	P 值
年龄 >60 岁	0.052	0.120	3.601	1.053(0.992~1.104)	0.058
二甲双胍治疗	-0.730	0.293	8.513	0.482(0.311~0.832)	0.004
肺空洞	0.359	0.206	8.441	1.432(1.222~1.988)	0.004
耐药	0.185	0.335	1.650	1.203(0.881~1.549)	0.199

**讨 论**

糖尿病患者的免疫力低下,外周血中性粒细胞计数下降,导致呼吸道感染风险增加<sup>[7]</sup>。除了药物敏感性结核病外,耐多药结核病与糖尿病密切相关,且糖尿病患者中耐多药结核病的发病率较高<sup>[8]</sup>。耐多药结核病的治疗方式有限且费用较高,治愈率较低且不良反应发生率较高<sup>[9-10]</sup>。因此,同时控制结核病和糖尿病、提高治疗效果和减少不良反应的发生是目前结核病治疗的热点。HDT 被认为是提高抗结核疗效的有效新策略。目前 HDT 用于抗结核病治疗的主要策略包括干预宿主炎症信号通路以降低结核分枝杆菌感染后过度的炎症反应,避免组织损伤,同时增强宿主的先天性和获得性免疫以杀伤结核分枝杆菌。由于 HDT 与传统的抗生素或化疗药物靶向结核分枝杆菌本身的机制完全不同,从而可以最大限度地避免交叉耐药的产生,不仅为耐多药结核病提供新的治疗策略,也为敏感性结核分枝杆菌感染的治疗提供更有效的方案,包括缩短治疗周期和减轻不良反应等<sup>[11]</sup>。有研究提出二甲双胍可作为 HDT 策略的辅助用药,用于肺结核合并糖尿病患者的辅助抗结核治疗,并控制血糖<sup>[12]</sup>。

在各种评价抗结核疗效的指标中,治疗 2 个月后的痰菌转阴率是评价结核活动性、治愈率和预测治疗后复发的有效指标<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,二甲双胍治疗组痰菌转阴患者比例高于无二甲双胍治疗组,且二甲双胍治疗是肺结核合并糖尿病患者痰菌转阴的保护因素,同时二甲双胍治疗也是其肺结核复发的独立保护因素。二甲双胍并非直接抑制结核分枝杆菌的生长,而是通过影响激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)活化而减少结核分枝杆菌在宿主细胞内增长,还能通过增加细胞线粒体活性氧的产生而促进吞噬体和溶酶体的融合、增强巨噬细胞的抗结核分枝杆菌固有免疫来加强宿主对胞内感染结核分枝杆菌的清除,且二甲双胍还能刺激结核分枝杆菌感染宿主肺内 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞数量的增加和抗菌能力增强<sup>[14]</sup>。此

外,二甲双胍还可加强一线抗结核药物的疗效。在小鼠结核分枝杆菌感染模型中,二甲双胍和异烟肼联合治疗的抗结核效果明显优于单用异烟肼,提示二甲双胍能够增强异烟肼对结核分枝杆菌的杀伤作用<sup>[15]</sup>。此外,我们对不同血糖水平患者的痰菌转阴率和复发率进行比较后发现,血糖正常组和血糖升高组痰菌转阴及肺结核复发患者比例比较差异均无统计学意义,一方面提示血糖水平对抗结核药物的疗效无直接影响,另一方面也提示二甲双胍并非直接通过降低血糖水平来增强抗结核药物的疗效,其具体机制有待进一步研究明确。

综上所述,二甲双胍能够提高肺结核合并糖尿病患者抗结核强化治疗后的痰菌转阴率,且能够有效预防其肺结核复发。由于本研究为回顾性研究,入组患者的二甲双胍用量并非严格控制相同剂量,未来仍需前瞻性的随机对照研究进一步证实二甲双胍对肺结核合并糖尿病患者痰菌转阴和抗结核治疗效果的促进作用。

**参 考 文 献**

- [1] 胡海娟,邹圣强. 肺结核合并糖尿病患者的抗结核治疗效果及其影响因素[J]. 中华全科医学,2016,14(9):1504-1505.
- [2] 杜梨果,饶晓玲,徐永健,等. 糖尿病患者肺结核合并阻塞性真菌支气管炎一例[J]. 临床内科杂志,2019,36(7):497-499.
- [3] 姜爱凤,马立萍,王以新,等. 盐酸二甲双胍缓释片与普通片治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性[J]. 中国医药,2018,13(1):66-69.
- [4] Wallis RS, Hafner R. Advancing host-directed therapy for tuberculosis [J]. Nat Rev Immunol,2015,15(4):255-263.
- [5] Singhal A, Jie L, Kumar P, et al. Metformin as adjunct an tuberculosis therapy [J]. Sci Transl Med,2014,6(263):263ra159.
- [6] 王旭阳,刘其会,张文宏. 精准医疗与结核病[J]. 微生物与感染,2017,12(6):328-332.
- [7] Niazi AK, Kalra S. Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycemic control [J]. J Diabetes Metab Disord,2012,11(1):28.
- [8] Fisher-Hoch SP, Whitney E, McCormick JB, et al. Type 2 diabetes and multidrug-resistant tuberculosis [J]. Scand J Infect Dis,2008,40(11-12):888-893.
- [9] Matteelli A, Centis R, D' Ambrosio L, et al. WHO strategies for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [J]. Expert Rev Respir Med,2016,10(9):991-1002.
- [10] 汤秋萍,刘卫华,陈文伟. 耐多药肺结核患者临床转归情况分析 [J]. 临床内科杂志,2019,36(4):273-274.
- [11] Zumla A, Rao M, Parida SK, et al. Inflammation and tuberculosis: host-directed therapies [J]. J Intern Med,2015,277(4):373-387.
- [12] Zumla A, Rao M, Wallis RS, et al. Host-directed therapies for infectious diseases: current status, recent progress, and future prospects [J]. Lancet Infect Dis,2016,16(4):e47-e63.
- [13] Chung KP, Chen JY, Lee CH, et al. Trends and predictors of changes in pulmonary function after treatment for pulmonary tuberculosis [J]. Clinics, 2011,66(4):549-556.
- [14] 张颖,朱惠敏,付亮,等. 二甲双胍治疗糖尿病合并肺结核短期临床疗效观察 [J]. 中国医学创新,2018,15(13):35-37.
- [15] 刘浩然,李传友,王伟,等. 二甲双胍研究进展及其在结核病治疗中的应用前景 [J]. 中国防痨杂志,2017,39(10):1130-1133.

(收稿日期:2019-08-08)

(本文编辑:周三凤)