



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.002

· 综述与讲座 ·

关注糖尿病合并肺炎的早期诊断和精准治疗

周敏 宁光

【摘要】 糖尿病患者因宿主免疫受损易合并各种感染,其中肺炎尤为多见。我国糖尿病合并肺炎高发、机会性感染病原体致病增多但检出率低、重症肺炎多见且病死率高,导致严重的医疗和经济负担。本文从糖尿病合并肺炎的易感因素、预后影响因素以及糖尿病合并不同病原体的临床特征等方面,详细阐述针对糖尿病合并肺炎的早期鉴别诊断和精准治疗方案,以期提高临床医生对糖尿病合并肺炎的诊治水平。

【关键词】 糖尿病; 肺炎; 诊断和治疗

【中图分类号】 R563.1 **【文献标识码】** A

糖尿病是一组由多种原因所致、以高血糖为特征的慢性代谢性疾病,我国宁光院士团队进行的中国流行病学调查研究显示,多达 1.139 亿成年人患有糖尿病,有 4.934 亿人处于糖尿病前期^[1]。美国的临床研究结果发现糖尿病患者的医疗支出是非糖尿病患者的 2.3 倍,其中一半的费用用于控制糖尿病并发症^[2-3]。糖尿病的并发症从中枢神经系统到心血管系统、肾脏、血管等均可累及,而肺部作为全身疾病的一个“窗口”,与糖尿病有更加密切的关系。感染是糖尿病最常见的并发症,在糖尿病合并的各系统感染中最常见的是肺炎,其在糖尿病晚期直接死亡原因中占 8%^[4]。我国糖尿病患者的肺炎发病率高,早期诊断率及疾病控制率低,病原体检出率低、病死率高,亟待临床医生的高度关注以提高我国糖尿病合并肺炎的诊治水平。

一、糖尿病易感肺炎的高危因素

糖尿病患者的高血糖是引发肺炎的重要危险因素,相关研究结果显示,长期血糖控制不佳及糖尿病病程 ≥ 10 年的患者发生肺炎的风险明显增加^[5],而且男性糖尿病患者较女性糖尿病患者更易罹患肺炎^[6]。

基金项目:重大慢性非传染性疾病防控研究专项“糖尿病合并肺部感染规范化诊治适宜技术”研究(2017YFC1309700)

作者单位:200025 上海,上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重医学科 上海市呼吸传染病应急防控与诊治重点实验室(周敏);上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢科 国家代谢性疾病临床医学研究中心(宁光)

通讯作者:宁光, E-mail: guangning@medmail.com.cn

血清白蛋白 ≤ 40 g/L 可增加糖尿病患者医院获得性肺炎(HAP)发生的风险,一项有关肺炎住院危险因素的研究结果发现,糖尿病、血糖控制不佳均可增加患者的住院风险^[5]。有研究表明糖化血红蛋白(HbA1c) $> 8.0\%$ 会抑制 CD4⁺ T 细胞增殖,减弱其对抗原的应答能力^[7-8]。糖尿病患者血糖升高会加重淋巴细胞的减少,导致患者的细胞免疫功能进行性恶化。此外,糖尿病患者合并神经病变会导致胃肠道动力不足、胃食管反流、或糖尿病合并脑血管病变引起吞咽困难导致误吸增加均会使肺炎风险增加^[9]。

二、影响糖尿病合并肺炎预后的因素

一项关于糖尿病合并肺炎的预后分析显示,在合并 2 型糖尿病的肺炎住院患者中,入院血糖增高或过低都会增加肺炎病死率,糖尿病合并社区获得性肺炎患者感染后血糖较平时血糖升高的幅度与不良预后也明显相关^[10]。黄怡教授团队根据大数据管理平台分析全国多中心社区获得性肺炎(CAP)治疗情况及预后,结果发现糖尿病是 CAP 治疗失败的高危因素^[11]。还有研究结果提示高 HbA1c (HbA1c $> 8\%$) 与肺炎严重程度及病死率密切相关^[12]。这些研究结果均提示血糖控制不佳或血糖的波动较大都与肺炎的预后有关。

三、糖尿病易感的细菌及其临床特征

糖尿病患者易发生多部位的感染,如糖尿病足、皮肤软组织感染、肠道及尿道感染均可通过血行播散到肺,或腹腔脏器感染直接累及肺部。糖尿病合并 CAP

的常见病原体包括肺炎链球菌、肺炎支原体、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌等^[13]。糖尿病合并 HAP 的常见病原体包括肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)^[12,14-15]。

我们团队的流行病学调查研究发现,糖尿病患者鼻咽部易定植金黄色葡萄球菌,口咽部定植的肺炎克雷伯菌数量也明显高于健康人群。临床中需对糖尿病合并肺炎患者的这两种细菌尤其关注,胸部影像学检查对鉴别不同病原体具有重要价值,CT 影像学表现肺实变伴叶间裂下坠、蜂窝状脓肿均提示肺炎克雷伯菌感染可能。肺叶浸润、液气囊腔及早期出现空洞、脓胸需警惕金黄色葡萄球菌肺炎。Zhang 等^[12]研究报道糖尿病组患者更易感染 MRSA,且 CURB-65 评分、有创通气使用率及死亡率更高。糖尿病患者感染金黄色葡萄球菌时还易出现与鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌的混合感染,HbA1c 水平越高,感染 MRSA 和混合其他病原体感染机率越大,CURB-65 评分越高,死亡率也增加。Liu 等^[15]对糖尿病和非糖尿病患者肺炎克雷伯菌肺炎的耐药性和死亡危险因素进行回顾性临床研究,发现与非糖尿病患者相比,糖尿病患者的肺炎克雷伯菌耐药率普遍较低,但由于糖尿病合并肺炎克雷伯菌的不良反应较强,导致病情重、死亡风险增加,且易引起肺炎克雷伯菌的血流感染。

军团菌是糖尿病患者易感的非典型致病菌,肺炎是军团菌感染最常见的表现,相比其他 CAP,常见致病菌更易发展成重症肺炎。2011~2015 年欧洲 29 个国家汇总的 28 188 例确诊军团菌肺炎患者的病死率为 9.3%^[16]。糖尿病患者不仅容易感染军团菌肺炎,而且也会发展为需要 ICU 治疗的重症患者^[17]。有研究结果显示,糖尿病是军团菌肺炎患者死亡的预测因素^[18]。因此,早期诊断和及时治疗非常重要。糖尿病合并军团菌肺炎的主要症状包括发热、咳嗽和呼吸急促,通常在接触被污染的水或土壤后 2~10 天出现症状。发热或乏力通常先于咳嗽出现,体格检查有啰音和(或)实变的其他体征。影像学检查最常见的是单叶斑片状浸润影,可发展为大片实变^[19]。由于临床症状及胸部影像学缺乏特异性表现,因此军团菌肺炎的诊断和治疗仍存在一定困难,当出现常规抗生素治疗肺部感染和咯血无效的患者,特别是有低钠血症伴关节肌肉酸痛者,应高度警惕军团菌感染^[17],需要积极行病原学检测以提高确诊率,避免延误治疗。我国 2016 版成人 CAP 诊断和治疗指南^[20]对军团菌肺炎抗生素用药建议为对于免疫功能正常的轻、中度军团菌肺炎患者,可采用大环内酯类、呼吸喹诺酮类或多西环素单药治疗;

对于重症、单药治疗失败、免疫功能低下的患者建议采用喹诺酮类药物联合利福平或大环内酯类药物治疗。

四、糖尿病合并病毒性肺炎

流行性感冒(简称流感)病毒是糖尿病易感的呼吸道病毒,在流感流行季节的重症流感患者往往有糖尿病病史。在 H7N9 禽流感感染的患者中,有糖尿病基础疾病的患者死亡风险增加^[21]。有研究结果显示,胰腺高表达血管紧张素转化酶(ACE)2,重症急性呼吸综合征(SARS)病毒以 ACE2 为受体进入胰岛细胞损害胰岛,引起应激性高血糖^[22],SARS-CoV-2 也可能通过 ACE2 受体入侵胰岛细胞而引起血糖升高,但 SARS-CoV-2 是否通过 ACE2 受体损伤胰岛细胞、通过哪种信号途径影响、对胰岛细胞功能恢复的可能性等问题均有待于进一步的深入研究。

在新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)疫情下我们发现,糖尿病患者的免疫缺陷会引起对新型冠状病毒易感性增加,我们团队发表在 Lancet 的临床研究结果显示,重症新冠肺炎患者外周血淋巴细胞进行性降低是非常重要的临床特征,也是不良预后的重要指标。新型冠状病毒感染后导致外周血淋巴细胞募集到肺部引起炎症风暴的级联放大,淋巴细胞过多耗竭,对于糖尿病宿主基础就存在 T 细胞的减少这种状态更是“雪上加霜”,导致病情迅速进展。新冠肺炎患者轻症转重症的 mNCP-SPI 预测评分显示有糖尿病病史使轻症转为重症的风险增加 2.064 倍^[23]。

五、糖尿病合并肺结核

糖尿病患者合并特殊病原体感染的机会也显著升高,成人结核病患者中约有 15% 由糖尿病引起^[24]。在糖尿病患者中,结核病发病率(1.7%~36.0%)也远高于普通人群^[25-26]。糖尿病患者的固有免疫和获得性免疫功能均受损,增加了患结核病的易感性,也可能激活了潜伏性的结核分枝杆菌感染^[27]。高糖微环境使宿主肺泡巨噬细胞表面伪足减少,膜表面受体及黏附因子表达异常,进而使肺泡巨噬细胞对病原微生物识别及黏附能力降低,胞内溶菌酶合成减少致杀菌能力下降^[28],助长结核分枝杆菌对宿主的感染及其发病、进展。糖尿病和肺结核相互影响促进病情的发展,早期进行双向筛查策略可及时诊断和治疗,减少结核病的传播。当糖尿病患者出现咳嗽发热、盗汗或不明原因体重减轻时,应高度怀疑是否患有结核病。与单纯肺结核相比,肺结核与糖尿病共患病时临床症状不典型,实验室检查发现痰菌阳性率更高,影像学检查发现空洞率高,出现一个或多个肺段的肺实变、干酪样坏

死,而后沿支气管播散并发支气管结核^[29]。结核病和糖尿病共患病患者的预后欠佳。有研究显示,结核病与糖尿病共患病患者的死亡率、治疗失败率和复发率分别为无糖尿病患者的 6.00 倍、2.50 倍和 3.89 倍^[30]。因此,在治疗开始时需全面评估患者的临床症状、脏器功能及对抗结核药物的耐药情况,制定个体化的抗结核方案。值得注意的是,有些降糖药物与抗结核药物同时使用会影响代谢和疗效,增加发生低血糖的风险,还可能加重糖尿病本身的并发症。一般情况下,二甲双胍和胰岛素是与抗结核药物同时使用较为理想的选择^[31]。治疗过程中应严密监测血糖,关注药物不良反应和糖尿病并发症。

六、糖尿病合并肺真菌感染

糖尿病患者合并肺真菌感染也很常见,尤其是曲霉菌和毛霉菌。肺曲霉菌通常分为肺曲霉球、变态反应性支气管肺曲霉病及侵袭性肺曲霉病 3 种临床类型。糖尿病患者由于免疫功能降低、高糖微环境和广谱抗生素的应用,机会性病原体感染风险增加,常存在多种病原体混合感染。有研究表明,糖尿病是患者发生侵袭性肺曲霉病的危险因素^[32],糖尿病酸中毒环境有利于毛霉菌生长繁殖,因而在糖尿病人群中患病率较高^[33]。肺真菌病临床表现多样,缺乏特异性,早期诊断困难,影像学上肺曲霉病多以胸膜为基底的楔形影、结节或团块影表现,内有空洞;如有“反晕征”需考虑肺毛霉菌的可能^[28]。

总之,糖尿病和肺炎“如影随形”,糖尿病控制不佳导致肺炎尤其是机会性病原体感染风险增加,肺部感染后还易发展为重症,导致死亡风险增加,因此需要加强对糖尿病合并肺炎的早期诊断、及时精准地判断病原体、进行精准的抗感染治疗才能提高疾病控制率、降低死亡率。

参 考 文 献

- [1] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
- [2] American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U. S. in 2012[J]. Diabetes Care, 2013, 36(4): 1033-1046.
- [3] Ward A, Alvarez P, Vo L, et al. Direct medical costs of complications of diabetes in the United States: estimates for event-year and annual state costs(USD 2012)[J]. J Med Econ, 2014, 17(3): 176-183.
- [4] Koskela HO, Salonen PH, Romppanen J, et al. Long-term mortality after community-acquired pneumonia-impacts of diabetes and newly discovered hyperglycaemia: a prospective, observational cohort study[J]. BMJ Open, 2014, 4(8): e005715.
- [5] Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, et al. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study[J]. Diabetes Care, 2008, 31(8): 1541-1545.
- [6] Muller LM, Gorter KJ, Hak E, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(3): 281-288.
- [7] Price CL, Hassi HO, English NR, et al. Methylglyoxal modulates immune responses: relevance to diabetes[J]. J Cell Mol Med, 2010, 14(6B): 1806-1815.
- [8] Klekotka RB, Mizgala E, Krol W. The etiology of lower respiratory tract infections in people with diabetes[J]. Pneumonol Alergol Pol, 2015, 83(5): 401-408.
- [9] Lin CC, Chang CT, Li TC, et al. Objective evidence of impairment of alveolar integrity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus using radionuclide inhalation lung scan[J]. Lung, 2002, 180(3): 181-186.
- [10] López-de-Andrés A, de Miguel-Díez J, Jiménez-Trujillo I, et al. Hospitalisation with community-acquired pneumonia among patients with type 2 diabetes: an observational population-based study in Spain from 2004 to 2013[J]. BMJ Open, 2017, 7(1): e013097.
- [11] Nie XM, Li YS, Yang ZW, et al. Initial empiric antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in Chinese hospitals[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(6): 658e1-658. e6.
- [12] Zhang QR, Chen H, Liu B, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia in diabetics: a single-center, retrospective analysis[J]. Chin Med J(Engl), 2019, 132(12): 1429-1434.
- [13] 赵航, 赵洪文. 糖尿病患者合并社区获得性肺炎的临床特点及预后分析[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(13): 1013-1017.
- [14] 王艳红, 岳宗相, 刘致勤, 等. 2 型糖尿病合并感染患者感染相关因素及病原菌分析[J]. 糖尿病新世界, 2017, 20(19): 1-3.
- [15] Liu B, Yi H, Fang J, et al. Antimicrobial resistance and risk factors for mortality of pneumonia caused by Klebsiella pneumoniae among diabetics: a retrospective study conducted in Shanghai, China[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 1089-1098.
- [16] Beauté J, The European Legionnaires' Disease Surveillance Network. Legionnaires' disease in Europe, 2011 to 2015[J]. Euro Surveill, 2017, 22(27): 30566.
- [17] Ueda A, Oki M, Yanagi H, et al. Clinical Characteristics of Legionella Pneumonia Diagnosed with Legionella Urinary Antigen Test[J]. Tokai J Exp Clin Med, 2016, 41(1): 8-13.
- [18] el-Ebiary M, Sarmiento X, Torres A, et al. Prognostic factors of severe Legionella pneumonia requiring admission to ICU[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 156(5): 1467-1472.
- [19] Poirier R, Rodrigue J, Villeneuve J, et al. Early Radiographic and Tomographic Manifestations of Legionnaires' Disease[J]. Can Assoc Radiol J, 2017, 68(3): 328-333.
- [20] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.
- [21] Wang XF, Shi GC, Wan HY, et al. Clinical features of three avian influenza H7N9 virus-infected patients in Shanghai[J]. Clin Respir J, 2014, 8(4): 410-416.
- [22] Yang JK, Lin SS, Ji XJ, et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes[J]. Acta Diabetol, 2010, 47(3): 193-199.
- [23] Guo L, Xiong W, Liu D, et al. The mNCP-SPI Score Predicting Risk of Severe COVID-19 among Mild-Pneumonia Patients on Admission[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 3593-3600.
- [24] 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[J]. Lancet Glob Health, 2019, 7(4): e448-e460.
- [25] Cheng J, Zhang H, Zhao YL, et al. Mutual Impact of Diabetes Mellitus and Tuberculosis in China[J]. Biomed Environ Sci, 2017, 30(5): 384-389.
- [26] Martinez N, Koppfeld H. Tuberculosis and diabetes: from bench to bedside and back[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2019, 23(6): 669-677.
- [27] Kumar Nathella P, Babu S. Influence of diabetes mellitus on immunity to human tuberculosis[J]. Immunology, 2017, 152(1): 13-24.
- [28] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 糖尿病合并肺炎诊治路径中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(8): 639-647.
- [29] Restrepo BI, Schlesinger LS. Impact of diabetes on the natural history of tuberculosis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 106(2): 191-199.
- [30] Huanfu P, Ugarte-gi C, Golub J, et al. The effects of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2019, 23(7): 783-796.
- [31] 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[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(1): 12-22.
- [32] Xu H, Li L, Huang WJ, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a case control study from China[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(4): 403-408.
- [33] Lin E, Moua T, Limper AH. Pulmonary mucormycosis: clinical features and outcomes[J]. Infection, 2017, 45(4): 443-448.

(收稿日期:2021-04-19)

(本文编辑:余晓曼)