



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.021

· 继续教育园地 ·

## 二甲双胍作为宿主导向治疗在糖尿病合并肺结核中的研究进展

谭艺 王璞

**[摘要]** 糖尿病(DM)患病率呈逐年上升趋势,成为代谢相关疾病中最常见的一种。DM 作为肺结核(TB)公认的独立危险因素,随着 DM 患病人群的增加,进一步导致 TB 发病风险升高,成为 2035 年“消灭结核病”目标的一大阻碍。TB 和 DM 的融合(TB-DM)给我国甚至整个亚洲地区带来严峻挑战。二甲双胍(Met)因其在抗结核中的宿主导向治疗(HDT)作用被重新认识。本文就 Met 在 TB-DM 患者中的研究进展及应用前景进行综述,旨在给临床上 TB-DM 患者的药物选择提供更多科学依据。

**[关键词]** 二甲双胍; 宿主导向治疗; 糖尿病; 肺结核

**[中图分类号]** R521;R587.1

**[文献标识码]** A

随着人们生活水平的提高,WHO 指出预计到 2045 年糖尿病(DM)患者将逐渐增加至 6.29 亿人,其中 2 型 DM(T2DM)占 95%<sup>[1]</sup>。目前中国是 DM 患者最多的国家,也是肺结核(TB)高负担国家之一。难以控制的高血糖、抗结核治疗的高复发率、耐药结核的易发生,让 TB 和 DM 的融合(TB-DM)患者的治疗及预后雪上加霜<sup>[2-3]</sup>。二甲双胍(Met)作为经典的一线降糖药物,不仅具有抗炎、抗肿瘤、心血管保护等作用<sup>[4-5]</sup>,其在抗结核中的宿主导向治疗(HDT)作用近年来也得到研究者的关注和青睐。本文就 TB-DM 发生机制、Met 在 TB-DM 中 HDT 作用机制及临床应用价值进行综述,为更好地预防及管理 TB-DM 提供策略。

### 一、TB-DM 发生机制

临床研究发现,DM 与 TB 互为各自的危险因素,DM 患者 TB 的发生风险是正常人群的 3 倍<sup>[6-7]</sup>。在 TB-DM 中,DM 继发 TB 排首位,其次分别为 TB 继发 DM、两者同期发现。由此,了解 TB-DM 的发病机制,从根本上减少两病的合并出现,受到越来越多业界研究人员的关注。

1. 免疫功能受损:TB-DM 患者常处于高血糖状态,血糖水平升高通过干扰机体免疫应答,使免疫系统功能降低甚至衰竭,进而导致宿主对结核分枝杆菌(Mtb)识别能力减弱,产生的吞噬细胞、趋化因子及细胞因子活性下降,增加人体对 Mtb 的易感性,并重新激活潜伏性结核感染(LTBI)<sup>[8]</sup>。在美国佐治亚州亚特兰大的一项横断面研究中,T2DM 患者(43.4%)和 DM 前期患者(39.1%)的 LTBI 率显著高于非 T2DM 患者(25.9%),证明 DM 和 LTBI 之间的强关联性<sup>[9]</sup>。此外,自噬是天然免疫的主要过程,能直接杀死 Mtb,同时促进抗炎细胞因子分泌,然而 DM 患者受控于细胞因子的自噬反应被削弱,使得 Mtb 感染后

的辅助性 T 细胞(Th)1 细胞免疫反应减弱,宿主抗胞内病原体的能力下降<sup>[10-11]</sup>,从而极易导致 TB-DM 的发生。

2. 代谢紊乱:DM 患者由于机体代谢异常,出现高脂血症、高血糖、胰岛素分泌不足、蛋白质合成减少,给 Mtb 的繁殖提供了良好的培养基。有研究证实某些参与编码脂肪酸和蛋白质分解代谢的基因与 TB 进展相关<sup>[12]</sup>。此外,有研究表明维生素 D 缺乏也可导致 TB-DM 的发生<sup>[13]</sup>,DM 患者合并维生素 D 缺乏与胰岛素分泌和功能受损及抗 Mtb 免疫反应有关,可能会增加 TB 的易感性。

### 二、Met 在 TB-DM 中的 HDT 作用机制

相关研究表明 TB 是一种由感染导致的自身免疫性疾病,在 Mtb 感染过程中,适应性免疫和固有免疫均参与其中<sup>[14]</sup>。基于 TB-DM 的发生机制,HDT 作为 TB 的辅助治疗策略被提出。其通过调节宿主对 Mtb 的各种免疫通路,从而达到杀死细菌、减少炎症所致肺损伤的目的。未来可用于辅助传统抗结核化学治疗,在缩短抗结核治疗疗程、减少结核耐药的发生等方面可能起到至关重要的作用<sup>[15]</sup>。

1. Met 预防 TB-DM 的 HDT 作用机制:Met 在先天宿主对 Mtb 反应中的主要作用机制表现在对调节机体免疫功能、细胞代谢和基因转录的一系列有益影响上<sup>[16]</sup>。Met 可能通过促进细胞自噬的发生、抑制上呼吸道感染发生、减少氧化应激的形成从而达到预防 TB 发生的作用<sup>[17]</sup>。单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)是细胞自噬的调节剂,Met 通过激活 AMPK,从而促使细胞自噬发生,启动针对 Mtb 等细胞内病原体的有效宿主先天免疫反应。此外,Met 的抗高血糖作用也可抑制常见引起上呼吸道感染的高血糖依赖性微生物生长<sup>[18]</sup>。也有证据表明氧化应激可在体外诱导 Mtb 持久性的形成,而 Met 的使用能减少相关氧化应激反应。由此可见,Met 可通过减少高血糖诱发的氧化应激,达到减少 LTBI 再激活和耐药发生的目的,进而降低 TB 的发生风险<sup>[19]</sup>。

2. Met 治疗 TB-DM 的 HDT 作用机制<sup>[20-22]</sup>:Met 抗结核治疗

作者单位:400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科

通讯作者:王璞,E-mail:miss\_miao@163.com

的作用机制体现在:(1)促进巨噬细胞中线粒体活性氧(ROS)产生;ROS可通过破坏宿主细胞的DNA、蛋白质、脂质以直接杀死细胞内Mtb,也可通过利用芬顿反应和三羧酸循环氧化核苷酸库以间接杀死细胞内Mtb;(2)Met对体内Mtb的清除具有促进作用;在小鼠模型中, Met降低了肺组织中Mtb的负荷,并改善肺病理学,以减轻肺脏的炎症反应,同时Met能增强可用抗菌治疗对Mtb感染的杀菌活性,通过重新编程CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞代谢来增强宿主对Mtb的免疫功能,有利于扩大具有抗Mtb特性的记忆CD8<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup>T淋巴细胞群。更加令人惊喜的是,在Met治疗的小鼠及Met治疗的T2DM患者中可观察到这种独特的记忆T淋巴细胞表型频率在持续增长。

总体而言, Met的HDT作用机制与氧化磷酸化、氧化应激的基因显著下调密切相关,使用Met可削弱体内氧化应激及氧化磷酸化过程,从而预防TB-DM发生。与此同时, Met也与参与自噬作用、调节宿主免疫功能、减轻宿主Mtb负荷和ROS产生的基因上调呈显著正相关,从而进一步达到治疗TB-DM的作用。

### 三、Met在TB-DM中的HDT临床作用价值

Met在抗结核方面的作用机制已有不少解读,体内体外研究均已说明其作为结核病HDT作用的价值<sup>[23]</sup>。这样的背景为我们临床研究提供了理论上的基础保障,使更多临床数据涌入大众的视野,为Met作为HDT药物提供更多的数据支撑。Met具有低经济成本及低血糖发生率,同时对心脑血管起保护作用,在抗肿瘤发生、抑制炎症反应、改善肠道菌群等多方面存在潜在优势。其作为抗结核治疗的辅助用药,以HDT的形式被提出,在TB-DM患者预防、治疗及预后中的积极作用被不断证实。

1. Met在预防TB-DM中的临床应用;在我国台湾的一项队列研究中,以新诊断的不合并肾功能损害的DM患者为研究对象,证实Met的使用与较低的结核病感染风险独立相关<sup>[24]</sup>。同样的,在Yu等<sup>[25]</sup>的系统评价中,纳入了报告Met对结核病风险和治疗结局影响的观察性研究,得出Met可降低DM患者患结核病风险的结论。除此以外,该篇系统评价也在探索DM患者LTBI潜在风险中发现,无论使用Met与否,DM患者LTBI的发病差异无统计学意义,这与部分研究者得出的结论相反<sup>[26-27]</sup>。故Met能否降低LTBI的发病风险有待进一步验证。近期也有研究发现, Met与T2DM接触者中发生活动性TB的风险降低有关。与不使用Met患者相比,将Met纳入治疗策略的T2DM患者患结核病的风险显著降低;然而,与未使用胰岛素相比,使用胰岛素者患结核病风险显著升高<sup>[28-29]</sup>。这为初次诊断T2DM患者是否长期使用胰岛素提出新的思考方向。我国研究者通过logistic回归分析探讨Met使用率与T2DM患者TB发生的相关性,同样证实Met可降低TB发生风险这一结论<sup>[30]</sup>。但国内对于Met在预防TB-DM中作用的相关研究不多、样本量较少,有待更多临床数据支撑。

2. Met在TB-DM治疗和预后中的临床应用;Met在TB-DM患者中的治疗及预后相关积极作用也得到多项研究的证实。Degner等<sup>[31]</sup>以年龄≥13岁、经病原学证实具有药物敏感的TB患者为研究对象,经过回顾性队列研究,评估Met对TB-DM患者治疗期间死亡率、2个月TB痰培养转化率、结核病治疗期间

生存率的影响,得出Met的使用可显著逆转TB治疗期间死亡率、提高2个月痰培养转阴率的结论。与此同时,这些积极作用不受血糖控制水平的影响。这表明有其他的潜在机制在Met的应用中发挥作用。Met除表现在控制血糖上的直接作用外,可能对于改善结核病预后存在积极作用。杨万福等<sup>[32]</sup>的研究证明Met的使用是TB-DM患者痰菌转阴、TB复发的独立保护因素。同样, Ma等<sup>[33]</sup>通过在我国进行的一项多中心回顾性研究发现, Met辅助现有的抗结核方案一起使用可提高抗结核治疗的成功率,且在降低结核病患者的复发率方面起到重要作用。多项研究结果均证明血糖控制不良是DM患者发生TB的危险因素<sup>[34-35]</sup>,故Met兼具降糖和治疗并改善结核病预后的作用,作为结核病HDT的后备军,有着非常重要的价值。

3. Met在新型冠状病毒感染(COVID-19)大流行中的应用借鉴;近年来由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)引起的COVID-19波及全世界,因其较强的病毒传播能力和致病力给全球人民的生命健康带来严重危害。尤其在TB-DM人群中,由于病毒亲和力和渗透力较高、病毒清除率降低、T细胞功能下降、细胞因子风暴及对过度炎症的易感,使得TB-DM患者病情更重、死亡率更高,给其治疗和预后带来严重危害<sup>[36]</sup>。Met因其广泛的药理作用,被称为21世纪的“阿司匹林”,在抗病毒、抗肿瘤、心血管保护、免疫调节、抗炎等方面的作用正开展如火如荼的研究,在本次COVID-19大流行中,因其抗病毒HDT作用被提上辅助治疗议程。Met在SARS-CoV-2感染期间具有减弱内皮功能障碍、抑制病毒进入和感染及改变炎症和免疫反应等多方面的能力<sup>[37]</sup>。临床多项回顾性研究结果证实, Met的使用与住院期间DM合并COVID-19患者较低的死亡率相关<sup>[38-39]</sup>。Met能改善COVID-19治疗结局,为TB-DM患者在疫情流行期间带来改善不良结局的希望。Met在抗COVID-19治疗中的HDT作用经验,将为其相似地应用于TB治疗之中提供宝贵的借鉴经验。

4. 警惕Met抗结核治疗风险;尽管Met在抗结核治疗上显示出巨大的优势,但在使用Met过程中仍需警惕不良反应发生的Met使用中断。Met不耐受主要临床症状表现为以下4项<sup>[40-41]</sup>:(1)胃肠道不良反应:包括恶心、呕吐、腹泻、食欲不振;(2)低氧血症、乳酸性代谢性酸中毒;尤其在TB-DM患者合并严重肾功能不全、心力衰竭时需慎用甚至停用;(3)维生素B<sub>12</sub>缺乏,建议在长期口服Met的患者中,特别是贫血或周围神经病变患者中给予维生素B<sub>12</sub>补充;(4)加重肝肾功能受损;Met与抗结核药物共同服用时,会加重TB-DM患者肝肾脏器负担,进而导致Met的用药中断。故在TB-DM人群中使用Met需权衡用药利弊,合理选择用药。

Met作为治疗TB-DM患者最有希望的HDT药物,不仅在COVID-19流行期间发光发热,在日常TB-DM患者用药管理期间更是锦上添花。把Met的优势应用于TB-DM患者的管理中,将会促进其向更好的临床结局发展。然而,目前对Met的研究仅限于TB-DM人群, Met是否也可改善非糖尿病患者的结核病结局,有待未来更多的临床研究证明。

### 四、总结与展望

Met作为HDT药物在TB-DM患者中具有重要临床应用价

值。首先, Met 作为治疗 T2DM 的经典一线降糖药物, 在临床上若无绝对禁忌, 应首推其作为基础降糖方案, 这对预防 TB-DM 可起到很好的药物保护作用。其次, 把 Met 纳入 TB-DM 患者联合经典抗结核药物辅助用药范畴, 将对明确 Met 使用剂量、联合用药是否可缩短疗程、能否减少抗结核治疗耐药的发生、进一步阐明 Met 抗结核的作用机制起到推动作用。最后, Met 在 TB-DM 患者中展现出的预防、治疗及促进良好预后的临床价值受到业界关注, 还需要更多临床数据进行支撑。因目前大部分对 Met 的研究仅限于 TB-DM 人群, Met 是否也可改善非糖尿病患者的结核病结局, 未来还需要更多前瞻性临床研究证明。

## 参 考 文 献

- [1] Collaborative Framework for Care and Control of Tuberculosis and Diabetes[M]. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [2] 林岩, 邓国防. 糖尿病并发结核病治疗中多学科合作应注意的问题[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(7): 649-652.
- [3] 毛毅, 范琳, 刘勇. 肺结核并发糖尿病的诊治研究进展[J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(12): 1325-1329.
- [4] 王玉莹, 刘蕴玲. 二甲双胍治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(5): 355-357.
- [5] 龚勇, 杨勇, 黄汉涛, 等. 二甲双胍对接受化疗乳腺癌患者卵巢功能的保护作用[J]. 中国医药, 2021, 16(10): 1463-1466.
- [6] Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, et al. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2017, 12(11): e187967.
- [7] 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.
- [8] Kumar NP, Babu S. Influence of diabetes mellitus on immunity to human tuberculosis[J]. Immunology, 2017, 152(1): 13-24.
- [9] Hensel RL, Kempker RR, Tapia J, et al. Increased risk of latent tuberculous infection among persons with pre-diabetes and diabetes mellitus[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2016, 20(1): 71-78.
- [10] Novita BD, Ali M, Pranoto A, et al. Metformin induced autophagy in diabetes mellitus-Tuberculosis co-infection patients: A case study[J]. Indian J Tuberc, 2019, 66(1): 64-69.
- [11] van Crevel R, Koesoemadinata R, Hill PC, et al. Clinical management of combined tuberculosis and diabetes[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2018, 22(12): 1404-1410.
- [12] Duffy FJ, Weiner JR, Hansen S, et al. Immunometabolic Signatures Predict Risk of Progression to Active Tuberculosis and Disease Outcome[J]. Front Immunol, 2019, 10: 527.
- [13] Wang Q, Ma A, Schouten EG, et al. A double burden of tuberculosis and diabetes mellitus and the possible role of vitamin D deficiency[J]. Clin Nutr, 2021, 40(2): 350-357.
- [14] Wallis RS, Hafner R. Advancing host-directed therapy for tuberculosis[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(4): 255-263.
- [15] 申晓娜, 姚岚, 沙巍. 结核病宿主导向治疗研究进展[J]. 同济大学学报(医学版), 2019, 40(1): 123-127.
- [16] Lachmandas E, Eckold C, Bohme J, et al. Metformin Alters Human Host Responses to Mycobacterium tuberculosis in Healthy Subjects[J]. J Infect Dis, 2019, 220(1): 139-150.
- [17] Yew WW, Chang KC, Chan DP, et al. Metformin as a host-directed therapeutic in tuberculosis: Is there a promise? [J]. Tuberculosis (Edinb), 2019, 115: 76-80.
- [18] Patkee WR, Carr G, Baker EH, et al. Metformin prevents the effects of Pseudomonas aeruginosa on airway epithelial tight junctions and restricts hyperglycaemia-induced bacterial growth[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(4): 758-764.
- [19] Shastri MD, Shukla SD, Chong WC, et al. Role of Oxidative Stress in the Pathology and Management of Human Tuberculosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 7695364.
- [20] Singhal A, Jie L, Kumar P, et al. Metformin as adjunct antituberculosis therapy[J]. Sci Transl Med, 2014, 6(263): 159r-263r.
- [21] Vijay S, Hai HT, Thu D, et al. Ultrastructural Analysis of Cell Envelope and Accumulation of Lipid Inclusions in Clinical Mycobacterium tuberculosis Isolates from Sputum, Oxidative Stress, and Iron Deficiency[J]. Front Microbiol, 2017, 8: 2681.
- [22] Bohme J, Martinez N, Li S, et al. Metformin enhances anti-mycobacterial responses by educating CD8<sup>+</sup> T-cell immunometabolic circuits[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5225.
- [23] Naicker N, Sigal A, Naidoo K. Metformin as Host-Directed Therapy for TB Treatment: Scoping Review[J]. Front Microbiol, 2020, 11: 435.
- [24] Lee MC, Chiang CY, Lee CH, et al. Metformin use is associated with a low risk of tuberculosis among newly diagnosed diabetes mellitus patients with normal renal function: A nationwide cohort study with validated diagnostic criteria[J]. PLoS One, 2018, 13(10): e205807.
- [25] Yu X, Li L, Xia L, et al. Impact of metformin on the risk and treatment outcomes of tuberculosis in diabetics: a systematic review[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 859.
- [26] Marupuru S, Senapati P, Pathadka S, et al. Protective effect of metformin against tuberculosis infections in diabetic patients: an observational study of south Indian tertiary healthcare facility[J]. Braz J Infect Dis, 2017, 21(3): 312-316.
- [27] Pan SW, Yen YF, Kou YR, et al. The Risk of TB in Patients With Type 2 Diabetes Initiating Metformin vs Sulfonylurea Treatment[J]. Chest, 2018, 153(6): 1347-1357.
- [28] Lee MC, Lee CH, Lee MR, et al. Impact of metformin use among tuberculosis close contacts with diabetes mellitus in a nationwide cohort study[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 936.
- [29] Fu CP, Lee CL, Li YH, et al. Metformin as a potential protective therapy against tuberculosis in patients with diabetes mellitus: A retrospective cohort study in a single teaching hospital[J]. J Diabetes Investig, 2021, 12(9): 1603-1609.
- [30] 谭运彩, 袁媛, 杨双喜, 等. 二甲双胍与 2 型糖尿病患者肺结核感染风险的倾向性评分匹配分析[J]. 新发传染病电子杂志, 2021, 6(3): 202-205.
- [31] Degner NR, Wang JY, Golub JE, et al. Metformin Use Reverses the Increased Mortality Associated With Diabetes Mellitus During Tuberculosis Treatment[J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(2): 198-205.
- [32] 杨万福, 张菊侠. 二甲双胍对肺结核合并糖尿病患者痰菌转阴的影响[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(3): 184-186.
- [33] Ma Y, Pang Y, Shu W, et al. Metformin reduces the relapse rate of tuberculosis patients with diabetes mellitus: experiences from 3-year follow-up[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018, 37(7): 1259-1263.
- [34] Salindri AD, Kipiani M, Kempker RR, et al. Diabetes Reduces the Rate of Sputum Culture Conversion in Patients With Newly Diagnosed Multi-drug-Resistant Tuberculosis[J]. Open Forum Infect Dis, 2016, 3(3): w126.
- [35] Shewade HD, Jeyashree K, Mahajan P, et al. Effect of glycemic control and type of diabetes treatment on unsuccessful TB treatment outcomes among people with TB-Diabetes: A systematic review[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e186697.
- [36] Kamyshnyi O, Matskevych V, Lenchuk T, et al. Metformin to decrease COVID-19 severity and mortality: Molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 144: 112230.
- [37] Samuel SM, Varghese E, Busselberg D. Therapeutic Potential of Metformin in COVID-19: Reasoning for Its Protective Role[J]. Trends Microbiol, 2021, 29(10): 894-907.
- [38] Luo P, Qiu L, Liu Y, et al. Metformin Treatment Was Associated with Decreased Mortality in COVID-19 Patients with Diabetes in a Retrospective Analysis[J]. Am J Trop Med Hyg, 2020, 103(1): 69-72.
- [39] Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, et al. Metformin and risk of mortality in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective cohort analysis[J]. Lancet Healthy Longev, 2021, 2(1): e34-e41.
- [40] Mbara KC, Mofo MP, Driver C, et al. Metformin turns 62 in pharmacotherapy: Emergence of non-glycaemic effects and potential novel therapeutic applications[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 898: 173934.
- [41] Pietraszek A. Cardiovascular Effects of Hypoglycemic Agents in Diabetes Mellitus[J]. Curr Drug Saf, 2021, 16(1): 32-51.

(收稿日期: 2022-03-22)

(本文编辑: 余晓曼)