

• 专家共识 •

结核病与糖尿病共病的治疗管理专家共识

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
中南大学湘雅二医院 中国防痨协会 《中国防痨杂志》编辑委员会

【摘要】 结核病与糖尿病均是临床上的常见病和多发病,两者可合并存在,相互影响。活动性结核病作为感染因素可加重糖尿病病情,而糖尿病患者又是发生结核病的高危人群,结核病与糖尿病双重负担将成为重大的全球公共卫生问题。因此,需重视结核病与糖尿病共病的治疗管理。本共识重点介绍了结核病与糖尿病共病的危害、发病机制、双向筛查、临床特点、诊断、治疗和管理等内容。

【关键词】 结核; 糖尿病; 共病现象; 综合疗法; 疾病管理; 总结性报告(主题)

Expert consensus on treatment and management of tuberculosis-diabetes mellitus National Clinical Research Center for Infectious Disease/The Third People's Hospital of Shenzhen, National Clinical Research Center for Metabolic Disease/The Second Xiangya Hospital of Central South University, Chinese Antituberculosis Association, Editorial Board of Chinese Journal of Antituberculosis

Corresponding authors: DENG Guo-fang, Email: jxxk1035@yeah.net;

ZHOU Zhi-guang, Email: zhouzhiguang@csu.edu.cn

【Abstract】 Tuberculosis (TB) and diabetes mellitus (DM) are both frequently-occurring clinical diseases and global pandemics. The two can coexist and influence each other. DM increases the risk of active TB, and TB may provoke hyperglycemia. The double burden of TB and DM has become a major public health problem. Therefore, it is necessary to manage the two diseases jointly. This consensus focuses on the pandemics, two-way screening, pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment and management of comorbidity of TB-DM, providing guidance to health care workers.

【Key words】 Tuberculosis; Diabetes mellitus; Comorbidity; Combined modality therapy; Disease management; Consensus development conferences as topic

根据结核病发病的病因分析,成人结核病发病者中大约 15%是由糖尿病(diabetes mellitus, DM)因素引起的^[1]。由于结核病与糖尿病共病患者早期发现难,耐药率高,治疗依从性差,管理难度大,死亡率相对较高,是妨碍结核病控制取得良好效果的重要因素之一^[2],也将成为实现世界卫生组织(World Health Organization, WHO)2035 年终止结核病目标的一大障碍。基于此,由国家感染性疾病临床医学研究中心、国家代谢性疾病临床医学研究中心、中国防

痨协会和《中国防痨杂志》编辑委员会组织全国结核病和糖尿病防治、临床等多领域的专家,经多次反复讨论,结合临床经验和循证医学证据,撰写了《结核病与糖尿病共病的治疗管理专家共识》(以下简称《共识》)。为结核病定点医疗机构、综合性医院在结核病与糖尿病共病患者治疗管理等方面提供指导与参考。

一、结核病与糖尿病共病的危害

最近研究显示,10 个全球 DM 发病率最高的国家中有 8 个为结核病高负担国家^[3]。DM 患者发生结核病的危险因素包括:性别(男性)、高龄、城市居住、吸烟、既往高血糖史、营养不良和既往结核病病史^[4-5]。全球糖尿病负担的增加可能会削弱全球结核病发病率下降的速度。各地报告的糖尿病患者中结核病的患病率差异很大,最高的是马绍尔群岛,为 45.2%;最低的是拉脱维亚,只有 0.1%^[1];全球总患病率的中位数为 4.1% [四分位距(interquartile range, IQR)为 1.8%~6.2%]。全球结核病患者中 DM 患病率为 1.9%~5.0%,全球总患病率的中



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.01.004

基金项目:“十三五”国家科技重大专项(2018ZX10715004-002-007)

通信作者:邓国防,Email:jxxk1035@yeah.net;周智广,Email:zhouzhiguang@csu.edu.cn

位数为 16% (IQR 为 9.0%~25.3%)。DM 对发生活动性结核病的风险增加,以及与结核病预后恶化有关。不同研究发现,DM 患者发生活动性结核病的风险分别为一般人群的 3.59 倍(4 项前瞻性研究,95%CI:2.25~5.73)、1.55 倍(16 项回顾性研究,95%CI:1.39~1.72)和 2.09 倍(17 项病例对照研究,95%CI:1.71~2.55)。总体上 DM 使得发生活动性结核病的风险增加 2~3 倍^[6-7]。

二、结核病与糖尿病共病的发病机制

结核病与糖尿病共病的发病机制复杂,但其发生机制有一定的特点。

(一) 宿主的免疫效应机制

糖尿病患者的固有免疫和获得性免疫功能均受损,导致患者对结核分枝杆菌(MTB)易感,还容易导致患者抗结核药品治疗失败、增加死亡的风险^[8]。糖尿病患者增加了患结核病的易感性。在免疫机制方面包括宿主对 MTB 的识别能力下降、吞噬细胞的活性下降、产生趋化因子及细胞因子的活性下降,还包括免疫细胞数的减少及 IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 及 TNF- α 等细胞因子水平的改变,从而使得 MTB 容易在体内引起播散。有研究发现,两病共病的患者肺泡巨噬细胞活性降低^[9],体循环中的葡萄糖浓度升高,后者可引起活性氧(ROS)和促炎细胞因子白细胞介素(IL)-1 和 IL-6 的分泌增加,可进一步抑制巨噬细胞的功能。糖尿病患者体内转移生长因子- β (TGF- β)通过激活 AGE(糖基化终产物)及其受体 RAGE[通过磷脂酰肌醇信号通路(PKC 通路)]增加,从而抑制了谷胱甘肽(GSH)的产生,NADPH(还原型辅酶 II,学名为还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸)在多元醇途径中被大量利用,导致 GSH 总体水平下降和 ROS 升高,从而改变体内细胞因子的水平^[10]。由于 GSH 的增加可上调 γ 干扰素(IFN- γ)和 IL-12 的功能,有利于宿主抵抗 MTB 感染的免疫反应;而在糖尿病患者中,GSH 的消耗可导致相关细胞因子水平改变及细胞免疫功能的改变。糖尿病患者体内的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 IFN- γ 水平显著下降,导致宿主对抗 MTB 的保护功能下降^[10],从而导致结核病的发生。结核病与糖尿病共病时会引起体内细胞转录组学、蛋白质组学、代谢组学的改变,从而引起免疫反应失调,包括 I 型 IFN 的下降^[11]。

(二) 代谢因素

糖尿病患者具有特定的代谢改变,体内的代谢

改变会损伤宿主的免疫保护效应,后者可助长 MTB 对宿主的感染、发病及进展;患者血糖的控制与否直接影响疾病的发展及转归。有研究表明,某些代谢网络可能与结核病进展有关,尤其是编码参与脂肪酸代谢和蛋白质分解代谢的分子的基因与结核病的进展显著相关^[12]。此外,与代谢控制相关的葡萄糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、脂蛋白和激素的基础水平共同创造了一个孵育环境,均可在两病共病的患者体内帮助 MTB 的生存及结核病灶的扩散。还有研究表明,结核病与糖尿病共病和患者体内维生素 D 缺乏有关^[13]。

三、结核病与糖尿病共病的双向筛查

(一) 从结核病患者中发现糖尿病

在结核病患者中进行糖尿病的筛查,可早期发现糖尿病并给予最佳治疗和健康教育,加强临床用药和治疗监测,可改善结核病治疗效果,降低结核病再出现的风险^[14]。推荐成人活动性结核病患者都应进行糖尿病筛查,尤其对于 ≥ 40 岁、超体质量或肥胖、有糖尿病家族史、既往存在临床前期糖尿病、有妊娠糖尿病史或有巨大胎儿生育史者^[6, 15]。需注意的是,活动性结核病可引起暂时“应激性高血糖”;有研究显示,在诊断结核病时检测存在糖耐量异常的患者中,50%以上在结核病治疗中或治疗结束时恢复至正常^[16]。故建议发病早期检查 HbA1c 或糖化血清白蛋白(glycated albumin, GA),定期复查,有助于排除“假性糖尿病”^[17]。

(二) 从糖尿病患者中发现结核病

在糖尿病患者中筛查结核病,可早期识别结核病症状,及时诊断和治疗,减少结核病在医疗机构和社区中传播^[18-19]。因此,应当积极筛查结核病。凡是出现咳嗽 2~3 周以上、发热、盗汗或不明原因体质量减轻的糖尿病患者,应高度怀疑是否患有结核病,并将其转诊至定点医疗机构的结核病门诊做进一步排查。

四、结核病与糖尿病共病患者的临床特点、诊断和分类

(一) 结核病与糖尿病共病的临床特点

需要说明的是,本共识主要介绍肺结核与糖尿病共病的临床特点,肺外结核与糖尿病共病的临床特点未纳入本共识。

1. 临床症状不典型:与单纯肺结核相比,肺结核

与糖尿病共病时的临床症状通常不典型,可表现为患者症状较轻但影像学表现较重。少数患者症状较重,如发热和咯血频率较高^[20]。症状的严重程度可能与未控制的高血糖程度及糖尿病的患病时间有关^[21]。

2. 更易形成空洞:与单纯肺结核相比,肺结核与糖尿病共病时更容易出现空洞,尤其是血糖控制较差者,这与患者对 MTB 抗原的细胞介导的炎症反应强有关^[1]。

3. 痰菌阳性率更高:与单纯肺结核相比,肺结核与糖尿病共病时痰菌阳性率更高,这与糖尿病患者的高血糖状态是 MTB 生长的良好温床和患者免疫力低下相关。

4. 影像学表现不典型:与单纯肺结核相比,肺结核与糖尿病共病时更容易出现多发性的段性或叶性肺实变、干酪样坏死,多发或单发空洞,并发支气管结核和发生下肺病灶^[22-23]。

(二) 结核病的诊断和分类

1. 结核病的诊断原则与方法:以病原学(包括细菌学和分子生物学)检查为主,结合患者流行病学史、临床表现、胸部影像学和相关辅助检查结果进行综合分析、鉴别诊断而最终做出诊断。

2. 结核病的诊断:严格按照 2017 年我国公布的《WS 288—2017 肺结核诊断》^[24] 中华人民共和国卫生行业标准诊断肺结核。

3. 结核病的分类:严格按照 2017 年我国公布的《WS 196—2017 结核病分类》^[25] 中华人民共和国卫生行业标准进行结核病分类。

(三) 糖尿病的诊断和分类

1. 糖尿病诊断:参考 WHO 1999 年关于糖尿病的诊断标准^[26](表 1)。2011 年 WHO 建议在条件具备的国家和地区采用 HbA1c 诊断糖尿病^[27],诊断切点为 HbA1c \geq 6.5%。

表 1 糖尿病的诊断标准

典型糖尿病症状	静脉血浆葡萄糖水平
多尿、多饮、多食、	加上:随机血糖 \geq 11.1 mmol/L
体质量减轻	或加上:空腹血糖 \geq 7.0 mmol/L 或加上:葡萄糖负荷后 2 h 血糖 \geq 11.1 mmol/L 或加上:糖化血红蛋白 \geq 6.5%

注 (1)无糖尿病典型高血糖症状者,需改日重新检查血糖;(2)如空腹血糖在 6.1~7.0 mmol/L 之间,糖负荷后 2 h 血糖正常,为空腹血糖受损;(3)如空腹血糖正常,糖负荷后 2 h 血糖在 7.8~11.1 mmol/L 之间,为糖耐量降低,这两种情况属于糖调节受损,均为糖尿病前期

2. 糖尿病分类:主要分为 1 型糖尿病(T1DM)和 2 型糖尿病(T2DM),其他特殊类型糖尿病与妊娠期糖尿病均少见,故本共识主要就 T1DM 和 T2DM 表述如下。

1) T1DM:约占糖尿病患者的 5%,因自身免疫反应所致胰岛 β 细胞破坏而导致胰岛素绝对缺乏。急性起病,多尿、多饮、体质量下降等高血糖症状明显,多于儿童或青少年时期起病,常伴有酮症或酮症酸中毒,胰岛细胞抗体阳性,终身依赖胰岛素治疗。

2) T2DM:是糖尿病的最主要类型,占 90.0% 以上。主要病理生理特征为胰岛素调控葡萄糖代谢能力下降(胰岛素抵抗)伴随 β 细胞功能缺陷所致的胰岛素分泌减少(或相对减少)。大多数 T2DM 患者肥胖,起病缓慢,症状不明显,多有 T2DM 家族史,胰岛自身抗体阴性。

需注意的是,同时罹患结核病可导致体型消瘦,平时有助于鉴别 T1DM 和 T2DM 的体质量指数在结核病患者中的参考价值有限,建议根据胰岛功能和胰岛自身抗体进行 T1DM 和 T2DM 的分型诊断。

(四) 结核病与糖尿病共病的诊断

同时符合结核病和糖尿病的诊断标准。

五、结核病与糖尿病共病的治疗

(一) 结核病的治疗

1. 药品敏感结核病治疗方案:WHO^[28]《药品敏感结核病治疗和患者关怀(2017 更新版)》中没有对结核病与糖尿病共病提出单独的治疗方案。因此,一般情况下,对于结核病与糖尿病共病患者仍按照 6 个月标准抗结核化疗方案(2H-R-Z-E/4H-R)进行治疗^[28-29]。特殊情况下的治疗请参考结核病与糖尿病共病治疗的特殊性。

2. 耐药结核病治疗方案:由于糖尿病增加了耐药结核病发病风险,且与结核病不良治疗结局相关,因此需要在治疗开始时应用分子生物学检测技术仔细评估患者对抗结核药品的耐药情况。目前,糖尿病与非糖尿病患者的耐多药结核病和广泛耐药结核病的治疗相似,主要参考 WHO《整合版结核病指南模块 4:耐药结核病治疗(2020)》^[30]、中华医学会结核病学分会《中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019 年版)》^[31] 和中国防痨协会《耐药结核病化学治疗指南(2019 年简版)》^[32] 相关指南与专家共识制订抗结核化疗方案,但由于糖尿病本身

易引起脏器功能损伤及治疗过程中较易导致不良事件发生,制订方案时需要进行可能的风险评估并加以规避。

1)耐多药及耐利福平结核病(MDR/RR-TB)患者治疗方案:(1)耐多药及耐利福平结核病长程治疗方案。对于需要使用长程治疗方案的 MDR/RR-TB 患者,方案中应包括所有 3 种 A 组药品及最少 1 种 B 组药品,以保证抗结核治疗开始时至少有 4 种可能有效的药品,且贝达喹啉(bedaquiline, Bdq)疗程结束后继续期仍有至少 3 种可能有效的药品;若方案中只能包括 1~2 种 A 组药品,则 2 种 B 组药品都应该被纳入化疗方案;若 A 组和 B 组药品不足以组成有效方案,则应该选择 C 组药品以补充方案。不建议将阿米卡星和卷曲霉素纳入到 MDR/RR-TB 患者的长程方案中。建议 MDR/RR-TB 患者的长程方案中应包括左氧氟沙星(levofloxacin, Lfx)或莫西沙星(moxifloxacin, Mfx)。Bdq 可以用于 6~17 周岁 MDR/RR-TB 患者的长程方案。(2)耐多药及耐利福平结核病短程治疗方案。对于确诊的、符合条件的 MDR/RR-TB 患者(即此前接受本方案中所含二线抗结核药品治疗不超过 1 个月、可以排除对氟喹诺酮类药品耐药的患者),建议治疗方案为 9~12 个月含 Bdq 的全口服方案,即采用 9~12 个月化疗方案中含 Bdq、不含注射剂:4~6 Bdq(6 m)-Lfx(Mfx)-Cfz-Z-E-H^{high}-Pto(Eto)/5Lfx(Mfx)-Cfz-Z-E。

2)耐异烟肼结核病治疗方案:对于确诊 RFP 敏感/INH 耐药结核病(Hr-TB),建议治疗方案为 6~9 个月的 R-Z-E-Lfx。

3)对氟喹诺酮类药品耐药的 MDR-TB 患者治疗方案:按长程 MDR/RR-TB 治疗方案原则制定其治疗方案。

3. 肺外结核治疗方案:肺外结核与糖尿病共病的抗结核药品治疗方案遵循普通肺外结核的治疗方案。需注意的是,在全身化疗基础上,部分患者需要对肺外结核病灶实施外科手术切除或坏死物清除和局部抗结核药品治疗,局部抗结核药品的使用必须是全身抗结核药品用药中的 1~2 种,避免因单纯局部小剂量或低剂量用药造成耐药^[33]。

(二)糖尿病的治疗

1. T1DM 治疗:T1DM 患者需终身胰岛素治疗以维持生命。推荐所有 T1DM 患者尽早使用强化

胰岛素治疗方案,胰岛素剂量设定及调整应高度个体化,应尽量避免胰岛素治疗过程中发生低血糖。胰岛素类型和胰岛素治疗方案的选择、胰岛素剂量的确定和调整策略等详见相关指南与共识^[34-35]。罹患结核病期间,机体炎症可导致胰岛素抵抗。另外,由于患者食欲不佳而影响碳水化合物的摄入,因此应根据血糖监测的结果和结核病治疗期间所需的具体进食量,及时调整胰岛素剂量。

2. T2DM 治疗:T2DM 的治疗药品主要有 3 类:二甲双胍、磺脲类药品(SUs)和胰岛素。有研究显示,使用 α -糖苷酶抑制剂可以有效地抑制糖尿病患者结核感染的风险^[36]。但在结核病与 T2DM 共病患者中使用 α -糖苷酶抑制剂的临床资料非常有限,其他降糖药品如格列奈类、噻唑烷二酮类、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂和二肽基肽酶 4(DPP-4)抑制剂与钠-葡萄糖共转运蛋白-2(SGLT2)抑制剂在结核病与 T2DM 共病患者中临床资料也很少,不在本共识中进行重点表述。值得注意的是,由于部分糖尿病治疗药品(尤其是磺脲类和 DPP-4 酶抑制剂类)的代谢和疗效可能会受到抗结核治疗药品的影响,因此选择糖尿病治疗药品时应尽量避免与抗结核治疗药品存在相互作用的药品。一般情况下,二甲双胍和胰岛素是较为理想的选择。

1)二甲双胍:是结核病与 T2DM 共病患者的一线降糖药品,已有广泛的使用经验。经济有效、无低血糖风险、对心血管疾病有益。与利福霉素无相互作用,对结核病本身也有治疗作用。缺点是有胃肠道不良反应及罕见的乳酸性酸中毒。起始剂量 500 mg/次,1~2 次/d,可逐渐增加到 1000 mg/次,2 次/d,估算肾小球滤过率(eGFR) $<45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时减量使用。

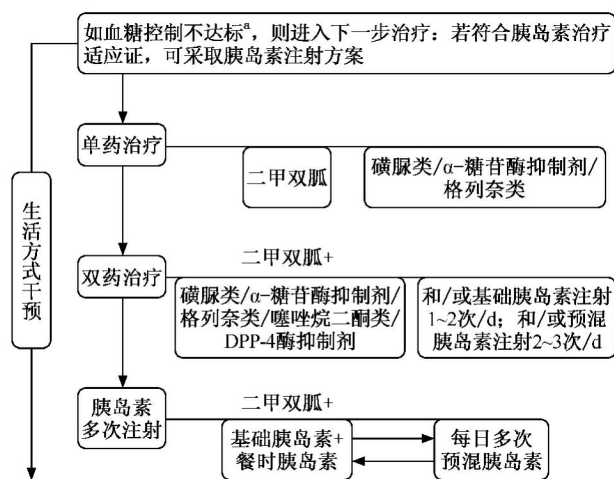
2)SUs:单用二甲双胍无效或使用二甲双胍有禁忌证时,SUs 可作为二线用药。最常使用的 SUs 有格列齐特(起始剂量 40~80 mg/次,1 次/d)、格列本脲(2.5~5 mg/次,1 次/d)、格列美脲(1~2 mg/次,1 次/d)、格列吡嗪(5 mg/次,1 次/d)。主要不足是有低血糖风险、与利福霉素有相互作用,可导致 SUs 疗效下降 30%~80%。

3)胰岛素:适用于如下情况。(1)对于 HbA1c $\geq 9.0\%$ 或空腹血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ 伴明显高血糖症状的新诊断为 T2DM 的患者;(2)出现严重高血糖, HbA1c $>10\%$ 或者 FBG $>15 \text{ mmol/L}$;(3)使用

2 种或 3 种口服降糖药仍不能达到血糖控制目标者；(4) 结核病情严重需要住院者或者体型消瘦者。

胰岛素起始方案及剂量：(1) 基础胰岛素睡前皮下注射，起始剂量为 $(0.1 \sim 0.3) \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。根据患者 FBG 水平和糖尿病及结核病治疗期间血糖控制目标调整胰岛素用量，通常每 3~5 天调整 1 次，根据血糖水平每次调整 1~4 U 直至空腹血糖达标。(2) 预混胰岛素每日 2 次皮下注射，起始剂量一般为 $(0.2 \sim 0.4) \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，按 1:1 的比例分配到早餐前和晚餐前。根据空腹血糖和晚餐前血糖分别调整晚餐前和早餐前的胰岛素用量，每 3~5 天调整 1 次，根据血糖水平每次调整的剂量为 1~4 U，直到血糖达标。(3) 多次皮下注射胰岛素与持续皮下胰岛素输注 (CSII) 及其他注意事项可参考《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》^[37]。

3. 结核病与 T2DM 共病时患者治疗糖尿病的路径：见图 1。



注^a：详见结核病与糖尿病共病患者结核病治疗期间及非结核病治疗期间的血糖控制目标 (表 3)

图 1 结核病与 T2DM 共病时患者治疗糖尿病的路径

(三) 结核病与糖尿病共病治疗的特殊性

1. 延长治疗方案的推荐意见：结核病与糖尿病共病患者更容易出现抗结核药物不良反应和较高的治疗失败率，在 2019 年 Union 指南中提出适当延长抗结核治疗的疗程^[6]。目前，已有研究提示在不改变治疗药品组合的情况下，适当延长抗结核疗程 (9 个月) 较标准疗程 (6 个月) 更为有效^[38]。若出现以下情况建议延长疗程^[39-41]：(1) 强化治疗 2 个月末痰抗酸杆菌检查仍为阳性者；(2) 肺部病变广泛、发生空洞者；(3) 血糖控制差、临床症状缓解不明显者。

推荐化疗方案：2H-R-Z-E/7~10H-R-E^[42]。抗结核化疗总疗程应为 9~12 个月。

2. 个体化治疗方案的推荐意见：糖尿病患者容易出现视神经、末梢神经、肾脏等组织器官的损伤，抗结核药品可能加重糖尿病本身的并发症，所以抗结核治疗需结合患者糖尿病并发症的发生情况，制定个体化治疗方案。有时需要避免使用加剧这些并发症的药物，如：乙胺丁醇、利奈唑胺、异烟肼、环丝氨酸、乙硫异烟胺/丙硫异烟胺、氟喹诺酮类药品、注射类抗结核药品 (如链霉素、阿米卡星、卷曲霉素) 等。

3. 抗结核药品可能加重糖尿病并发症的处理及推荐意见：(1) 注射类抗结核药品如链霉素、阿米卡星、卷曲霉素等具有肾毒性，当并发糖尿病肾脏病时，应慎用或避免使用。如临床治疗必须使用，需根据患者肾功能酌情减量下使用，并密切监测患者肾功能及尿常规。另外，需慎用引起高尿酸血症的可疑药物，如吡嗪酰胺、乙胺丁醇等。(2) 乙胺丁醇、利奈唑胺等可导致视神经损伤，当结核病与糖尿病共病时，使用前需做全面的眼底检测评估，糖尿病视网膜病变 3 期病变以上者不建议使用^[43]。若非此情况确需使用时应该在控制好血糖的前提下，注意乙胺丁醇的剂量，每月严密监测视力、色觉及视野，同时使用维生素 A、维生素 D 等辅助治疗药品^[31]。(3) 异烟肼、环丝氨酸、乙硫异烟胺/丙硫异烟胺、利奈唑胺和氟喹诺酮类药品可引起外周神经炎，而糖尿病为其高危因素。当糖尿病并发周围神经病变时，需严密监测，并谨慎使用。同时加用维生素 B6、甲钴胺等药进行辅助治疗。(4) 氟喹诺酮类药品可引起糖代谢异常，导致血糖波动。患者使用莫西沙星，出现高血糖的比率为 0.39%，出现低血糖的比率为 1.0%；使用左氧氟沙星，出现高血糖的比率为 0.39%，出现低血糖的比率为 0.93%^[31]。因此，使用这些药品有可能使潜在的糖耐量异常显性化、诱发糖尿病或使原有的糖尿病病情加重，故应加强血糖的监测。

(四) 结核病与糖尿病共病治疗相关药品不良反应及处理

结核病与糖尿病共病患者发生药品不良反应 (ADRs) 的概率高于普通结核病患者^[44-45]。出现不良反应时，要及时进行实验室的相关检查，确定不良反应的类型，精准评估不良反应的严重程度。因两

类药物叠加作用产生的不良反应,需全面评估调整药品对预后的影响,原则上首先应考虑调整降糖药品,优先保留抗结核药品。

1. 肝损伤的处理:抗结核药品所致肝损伤是主要的该类药品的不良反应。而口服降糖药也具有肝毒性,当口服降糖药与抗结核药品联用时,尤其是异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等抗结核药品联用时,可增加肝毒性反应,应严密监测肝功能,若出现中重度肝损伤,可优先选用胰岛素进行降糖治疗。并按照《抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019 年版)》^[46]中的相关诊治原则进行处理。

2. 胃肠道反应的处理:胃肠道反应在使用抗结核和降血糖药品时最为常见。二甲双胍是结核病与糖尿病共病患者最常用的降糖药物,与抗结核药品联用时约 30% 的患者会出现胃肠道反应,从而降低治疗的依从性和效果^[47]。二甲双胍引起的胃肠道反应多出现在治疗的早期(绝大多数发生于前 10 周),建议二甲双胍从小剂量开始,逐渐增加剂量,是减少治疗初期不良反应发生的有效方法^[48]。如果出现胃肠道反应,应首先检测肝功能,若并非由肝损伤所致,则应评估症状的严重性。症状为轻、中度的,可对症处理,不必停药;若轻、中度症状经过处理后无好转且逐渐加重而出现严重症状者,则停止应用可疑药品,并观察停药后症状的改善情况。

3. 皮疹的处理:皮疹在患者抗结核药品治疗中也较为常见。若皮疹轻微,可继续行抗结核药品治疗并予以抗过敏等对症治疗。若皮疹严重,所有抗结核药品均需中止,直到皮疹明显缓解。重新加用抗结核药品时应遵循一定的策略:逐一试用治疗药品,从最不易引起过敏反应的药品开始,对高度可疑的过敏药品原则上不推荐再次使用。若皮疹再发,则最后加用的药品应立即停用。若皮疹为瘀点瘀斑,要考虑由血小板减少所致,则应永久性停用利福平或利福喷丁。若皮疹伴有发热或黏膜受累,所有药品需要立即中止,患者原抗结核化疗方案更换为替代用药组合(比如,使用部分二线药品和经病情评估后认为最不可能引起皮疹的一线药品)。

4. 其他不良反应的处理:可参照《耐药结核病治疗过程中药品不良反应处理的专家共识》^[49]中的相关原则进行处理。

(五) 结核病与糖尿病共病治疗的注意事项

1. 药品的相互作用:(1) 异烟肼[是细胞色素

P450 2C9 (CYP2C9) 抑制剂]与磺脲类药品(是 CYP2C9 的底物)同时使用可能导致磺脲类药品的代谢减慢,增加其暴露时间和发生低血糖的风险,尤其是在老年人和慢性肾功能衰竭患者中应该引起警惕;可考虑更换治疗方式,调整磺脲类药品剂量,加强血糖监测。(2) 利福平和多种类型的降糖药品有相互作用;利福平是 CYP3A4 的诱导剂,同时对 CYP2C8、CYP2C9、有机阴离子转运蛋白 1(OAT1)、有机阴离子转运多肽 1B1(OATP1B1)/1B3、尿苷二磷酸葡萄糖苷酸基转移酶 1A9 (UGT1A9)、UGT2B4 和 P 糖蛋白等有作用,因此会显著降低磺脲类、格列奈类、噻唑烷二酮类药品,以及部分二肽基肽酶 IV (DPP-IV) 抑制剂(如利格列汀/沙格列汀)、部分钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT-2) 抑制剂(如卡格列净)的血药浓度,胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1RA) 因为抑制胃排空可能会延缓利福平的吸收。利福平与常用降糖药品之间的相互作用详见表 2。利福喷丁通过 CYP2C9 诱导磺脲类药品代谢而降低其疗效,通过 CYP3A4 诱导瑞格列奈和利格列汀代谢而降低其疗效。利福布汀通过 CYP3A4 诱导瑞格列奈和利格列汀代谢而降低其疗效。此外,GLP-1RA 因为抑制胃排空可能会延缓利福喷丁和利福布汀的吸收。因此,要注意药品的选择和剂量调整,以及进行实时监测。(3) 胰岛素基本不受异烟肼或利福霉素类抗结核药品的影响,可按常规剂量使用。(4) 吡嗪酰胺和丙硫异烟胺未见与降糖药品间相互作用的有关报道。(5) 氟喹诺酮类药品可引起血糖代谢紊乱,与降糖药合用时,氟喹诺酮类药品有诱发低血糖的风险,建议增加血糖监测频率,及时调整降糖药品的剂量。

2. 药品不良反应叠加:异烟肼和糖尿病都会引起周围神经病变,建议抗结核药品治疗同时加用维生素 B6 治疗;乙醇丁醇和糖尿病都会引起视神经病变和视网膜病变;二甲双胍和抗结核药品都会引起胃肠道反应。链霉素和阿米卡星等具有肾毒性,而糖尿病可能存在糖尿病肾脏病,如果临床治疗须使用上述抗结核药品,要依据肾功能降低情况酌情减量,并密切监测肾功能及尿常规的变化等。

3. 患者服药依从性降低:结核病与糖尿病共病的症状、用药种类多和药品不良反应的叠加,以及患者血糖的管理等因素都会给患者服药依从性带来不利影响。应当培训专职医疗团队,加强患者的健康

表 2 利福平与常用降糖药物之间的相互作用

药物名称	药理作用	同 RFP 的相互作用	建议的应对措施
二甲双胍	抑制肝脏血糖的产生、抑制肠道葡萄糖吸收、增加胰岛素敏感度	增加有机阳离子转运蛋白(OCT1)的表达和肝脏对二甲双胍的吸收;同时给予二甲双胍和利福平可增加二甲双胍的血药浓度,增强二甲双胍的降糖作用	当利福平加入二甲双胍治疗时,应密切监测血糖水平,观察同时服用二甲双胍和利福平患者的低血糖症状和体征
磺脲类	促进胰岛素分泌	磺脲类药物是 CYP2C9 的底物,与 CYP2C9 诱导物利福平同时使用可能会降低其血药浓度,增加高血糖的风险	增加血糖监测的频率、考虑调整药品剂量或选择其他降糖药物
格列奈类	促进胰岛素分泌	利福平诱导 CYP3A4 酶,降低了格列奈类药品的血药浓度	增加血糖监测的频率,考虑调整药品剂量或选择其他降糖药物
噻唑烷二酮类	增加胰岛素的敏感性,降低肝脏葡萄糖生成	利福平作为 CYP2C8 的诱导剂,能降低吡格列酮和罗格列酮的血药浓度	增加血糖监测的频率,考虑调整药品剂量或选择其他降糖药物
糖苷酶抑制剂类	延缓肠道葡萄糖的吸收	尚无报道	无特殊措施
DPP-IV 抑制剂	促进胰岛素分泌	利福平通过诱导 CYP3A4 和三磷酸腺苷结合盒转运体(ATP-binding cassette transporters, ABC 转运体)(P 糖蛋白),可降低利格列汀、沙格列汀的血药浓度	增加血糖监测的频率,考虑调整药品剂量或选择其他降糖药物(推荐将利格列汀换为同类别的其他药品)
SGLT-2 抑制剂	促进尿糖排泄	利福平诱导 UGT1A9, UGT2B4 使得卡格列净暴露降低而降低疗效	密切监测,并结合 eGFR 水平调整药品剂量。当 $eGFR < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时,应该考虑换药
GLP-1 受体激动剂	结合 GLP-1 受体,刺激胰岛素分泌	GLP-1RA 和利福平合用时,由于前者可延迟胃排空而可能减缓利福平的吸收	密切监测,如果需要同时使用,可以在 GLP-1RA 注射前 1 h 给予口服利福平,以达到有效的血药浓度

教育,全疗程实现直接面视下督导治疗(DOT),以增加患者的依从性,提高结核病与糖尿病共病患者的治疗效果。

(六) 结核病与糖尿病共病的营养治疗

营养治疗是结核病与糖尿病共病治疗的基础,合理的营养供给是影响疾病进程和预后的重要治疗措施。在合理控制总热量的前提下,适当调整蛋白质、脂肪、碳水化合物三大营养素的含量,做到营养均衡,既满足结核病的营养需要,又要使血糖控制在较为理想的范围之内,是这类患者营养治疗要达到的目的。

1. 结核病与糖尿病共病患者的体质量管理:流行病学证据表明,营养不良是发生结核病的危险因素之一^[50]。在对 22 个结核病高负担国家的研究中,营养不良的人群(BMI 低于 16.0)与营养正常的人群(BMI 为 18.5~23.9)相比,营养不良的人群患结核病的相对风险的 OR(95%CI)值为“3.2(3.1~3.3)”。然而,超体质量或肥胖增加罹患 T2DM 的风险,也与糖尿病相关的死亡率有关。荟萃分析与前瞻性队列研究表明,超体质量人群患 T2DM 的风险几乎是正常体质量人群的 3 倍,肥胖者的风险是

后者的 7 倍以上^[36]。因此结核病与糖尿病共病患者应避免消瘦和肥胖,将体质量控制正常范围。建议结核病与糖尿病共病患者保持正常的体质量范围(BMI:18.5~23.9)。且每个月都要监测患者的体质量,建议在体质量发生变化时及时调整抗结核药品的剂量。

2. 结核病与糖尿病共病患者的营养摄入:由于结核病本身会消耗大量能量,故建议结核病与糖尿病共病患者每日摄入能量应该较普通糖尿病患者多 10%~20%^[51]。碳水化合物占总能量的 50%~65%或不超过 300 g/d,蛋白质占总能量的 15%~20%,脂肪占总能量的 20%~30%。在给予糖尿病患者营养治疗的过程中,常会引起血糖升高,因此对存在营养不良的结核病与糖尿病共病患者,可选择糖尿病专用的肠内营养制剂,以保证营养摄入和维持血糖稳定。肠外营养治疗时应使用胰岛素泵单独输注,起始以补液成分中每克葡萄糖 0.1 U 胰岛素的比例加入,并根据血糖情况调整胰岛素用量。

3. 结核病与糖尿病共病患者的维生素、矿物质、微量元素摄入:结核病会消耗大量维生素 B 和维生素 C,双胍类降糖药也会减少维生素 B12 的吸收,这

些因素均会导致患者体内缺乏维生素,故膳食中应添加富含维生素的食物。《中国糖尿病医学营养治疗指南(2013)》^[52]建议补充 B 族维生素,可改善糖尿病神经病变。甲钴胺为维生素 B12 的衍生物,常用于糖尿病神经病变的治疗,长期应用对糖尿病大血管并发症亦有一定效果。此外,除补充维生素外尚需补充矿物质、微量元素。对于结核病与糖尿病共病患者,如微量营养素摄入不足或需求增加,可摄入 0.5~1.5 倍推荐摄入量的复合微量元素膳食补充剂^[51]。

4. 定期接受个体化营养指导:个体化营养指导是结核病与糖尿病共病患者自我管理教育的重要内容之一。个体化营养指导的实施应包括:个体化膳食和营养状况评估;个体化营养咨询、营养处方的制订;适度的咨询、随访频率等^[52-53]。

六、结核病与糖尿病共病的管理

结核病和糖尿病都属于慢性疾病,且相互影响,治疗结核病与糖尿病共病患者时必须坚持两病兼治、两病兼管的原则。应对所有纳入治疗的结核病与糖尿病共病患者进行规范化的治疗管理,同时开展以患者为中心的关怀服务。

(一) 结核病管理

结核病管理内容应包括^[54]:(1)开展治疗前的健康教育,内容应包括抗结核药品的服用和贮存方法、常见不良反应和处理、坚持服药和随访复查的重要性、在家庭内和公共场所中的感染控制措施等。(2)确定管理方式,根据当地的实际情况和患者的接受度及意愿,可采取医务人员管理、家庭成员管理和志愿者管理,也可选用智能工具(如电子药盒、手机微信)进行辅助管理。在可能的情况下,首选医务人员管理;采用智能工具时,应对患者进行智能工具使用的培训。(3)开展患者区分管理方式,对住院患者

采取医务人员管理的方式,对出院患者和无需住院的门诊患者,基层医疗卫生机构人员要在 72 h 内进行第一次入户随访;由与患者共同确定的督导服药人员进行直接面视下的督导服药或采用智能工具提醒服药,并记录服药情况和督促患者复诊;定点医疗机构对患者进行复诊时,要评估其服药依从性和心理及社会支持情况、了解其有无不良反应并及时采取措施、完成临床评估和检查并做好记录;按照不同的管理方式,基层医疗卫生机构人员对患者在治疗过程中进行不同频度的随访评估,以及治疗结束时的结案评估。

(二) 糖尿病管理

1. 血糖控制目标:最佳的血糖控制可以改善结核病的治疗效果,并预防许多与糖尿病相关的并发症。糖尿病患者的血糖控制目标通常是 HbA1c<7.0%。但由于结核病治疗期间,尤其是治疗开始后 2 个月,存在应激性高血糖或严重高血糖和资源利用有限的情况,HbA1c<7.0%的目标可能很难实现;由于缺乏血糖控制水平与抗结核药品治疗疗效的循证医学证据,故本共识参照既往标准,建议对结核病与糖尿病共病患者设定个体化的血糖控制目标(表 3)。

2. 血糖监测:血糖监测是糖尿病管理中的重要组成部分,血糖监测方式包括快速血糖监测、静脉血糖监测、HbA1c 及 GA 测定,以及持续葡萄糖监测^[37, 56]。优先推荐快速血糖监测评估血糖控制水平,血糖监测频率根据糖尿病与结核病的严重程度决定:(1)因糖尿病急性并发症或结核病病情危重而住院治疗者,应每天进行快速血糖监测 4~7 次。(2)使用口服降糖药者,可每周空腹或餐后 2 h 进行快速血糖监测 2~4 次。(3)使用胰岛素治疗者,通过监测空腹血糖来调整睡前胰岛素或晚餐前胰岛素

表 3 结核病与糖尿病共病患者结核病治疗期间及非结核病治疗期间的血糖控制目标

临床类别	血糖控制目标
结核病治疗期间 ^[6, 55]	
一般情况下	HbA1c<7.0%,空腹 4.4~7.0 mmol/L,非空腹<10.0 mmol/L
并发心脑血管疾病、心脑血管疾病高风险、高龄、结核病病情严重	HbA1c<8.0%,空腹 7.8~10.0 mmol/L,非空腹 7.8~13.9 mmol/L
非结核病治疗期间 ^[36, 55]	
年龄较小、病程较短、预期寿命较长、无并发症、未发心脑血管疾病	HbA1c<6.5%,空腹 4.4~6.1 mmol/L,非空腹 6.1~7.8 mmol/L
大多数非妊娠成年患者	HbA1c<7.0%,空腹 4.4~7.0 mmol/L,非空腹<10.0 mmol/L
高龄、低血糖发生风险较高且无法耐受低血糖、存在多器官功能不全、预期生存期低于 5 年、需重症监护	HbA1c<8.0%,空腹 7.8~10.0 mmol/L,非空腹 7.8~13.9 mmol/L

剂量;通过监测晚餐前血糖来调整早餐前胰岛素剂量。空腹血糖达标后,注意监测餐后血糖,以优化治疗方案。(4)GA 反映检测前 2~3 周的平均血糖水平,结核病治疗开始后 2 个月可每 2~3 周检测 1 次 GA,以评价患者短期糖代谢控制情况。(5)HbA1c 是反映近 3 个月血糖控制的平均水平,是血糖控制的金标准,降糖治疗之初每 3 个月检测 1 次,血糖达标后可每 6 个月检测 1 次。(6)持续葡萄糖监测(动态血糖监测)可提供连续的全面的全天血糖信息,建议在血糖控制不达标者中佩戴该仪器。

3. 低血糖处理:对非糖尿病患者来说,低血糖症的诊断标准为血糖 <2.8 mmol/L。而接受药品治疗的糖尿病患者只要血糖水平 ≤ 3.9 mmol/L 就属于低血糖范畴。根据美国糖尿病协会指南中对低血糖的分级标准^[57],低血糖可分为以下三级。I 级低血糖:血糖 <3.9 mmol/L 且 ≥ 3.0 mmol/L;II 级低血糖:血糖 <3.0 mmol/L;III 级低血糖:没有特定血糖界限,伴有意识和(或)躯体改变的严重事件,需要他人帮助的低血糖。低血糖分级对于患者的风险管理十分重要。单独使用二甲双胍不导致低血糖,但二甲双胍与胰岛素或胰岛素促泌剂联用时可增加低血糖发生的风险。格列美脲与异烟肼时可导致格列美脲浓度增加和增加低血糖风险。抗糖尿病药品与氟喹诺酮联用可以导致血糖改变,增加低血糖或高血糖风险。发生低血糖时,参照《中国 2 型糖尿病防治指南》(2017 年版)提供的低血糖诊治流程处理^[37]。如低血糖已纠正,查明发生低血糖的原因,调整用药。注意低血糖诱发的心脑血管疾病及加强糖尿病教育。

4. 高血糖危象处理:(1)如高血糖伴有血清酮体升高或尿酮体阳性,考虑诊断糖尿病酮症或者糖尿病酮症酸中毒,相关诊断标准及治疗措施见《中国血糖监测临床应用指南(2015 年版)》^[56]。(2)若血糖 ≥ 33.3 mmol/L,应高度警惕是否存在高血糖高渗状态(HHS),相关诊断及治疗措施见《中国高血糖危象诊断与治疗指南》^[58]。

5. 心血管危险因素的管理^[6]:(1)吸烟。将同时影响结核病治疗结局与增加心血管风险,务必戒烟。(2)肥胖。由于结核病治疗后体质量会增加(不超过 10%),需要通过饮食与运动维持 BMI 在正常范围(18.5~23.9)。(3)酒精摄入。抗结核药品治疗基础上摄入酒精将增加肝功能异常风险,结核病治疗

过程中要避免酒精摄入。(4)高血压。利福霉素类药品可降低部分降压药的疗效,如钙通道阻滞剂和血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂,与噻嗪类利尿药无交叉反应。并发高血压患者,需使用降压药品治疗,使血压 $<140/90$ mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。(5)高血脂。利福霉素类药品可降低大部分他汀类药品的疗效,对有心血管疾病的患者或年龄 >40 岁的高血脂患者,需使用他汀类降脂药,使低密度脂蛋白(LDL) <2.6 mmol/L。(6)心血管疾病。包括患者曾经患过的心肌梗死、卒中及外周动脉疾病等。继续给予阿司匹林 80~100 mg/次,1 次/d;辛伐他汀 20~40 mg/次,1 次/d;或者普伐他汀 40~80 mg/次,1 次/d。同时要警惕结核病患者咯血等出血风险。

七、结语

结核病与糖尿病共病患者的预后欠佳。与无糖尿病的结核病患者相比,具有更高的治疗失败率、复发率和死亡率。有研究显示,结核病与糖尿病共病患者的死亡率、治疗失败率和复发率分别为无糖尿病患者的 6 倍、2.5 倍和 3.89 倍^[59]。因此,需要高度重视结核病与糖尿病共病患者的治疗管理。然而,目前我国结核病与糖尿病共病患者的治疗管理仍缺乏更多的临床研究资料,未来应进行前瞻性临床试验和大型队列研究,以获取更高级别的循证医学证据,为制订我国结核病与糖尿病共病患者的治疗管理策略提供重要的指导与参考。

最终参加讨论与撰写本共识的主要单位和专家(排名不分先后):100710 北京,中国防痨协会(刘剑君、成诗明);102206 北京,中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心重点人群防治部(成君);350008 福建省福州肺科医院结核科(陈晓红);100015 首都医科大学附属北京地坛医院(陈效友);101149 首都医科大学附属北京胸科医院结核科(初乃惠);518112 深圳,国家感染性疾病临床医学研究中心 深圳市第三人民医院(刘磊、王召钦、王仲元、邓国防、吴嘉、谢雯霓、陈广斌、曾剑锋、张培泽、付亮、唐芳);200433 同济大学附属上海市肺科医院结核科(沙巍、范琳、孙雯雯);410011 长沙,国家代谢性疾病临床医学研究中心 中南大学湘雅二医院(周智广、李霞、罗说明);100005 国际防痨和肺部疾病联合会结核部(林岩);330046 南昌,江西省胸科医院(宗佩兰);545005 柳州,广西壮族自治区龙潭医院(刘爱梅);410013 长沙,湖南省胸科医院(唐细良、杨坤云);510630 广州,广东省结核病控制中心(周琳、吴惠忠、陈亮、陈瑜晖、赖晓宇);100035 北京,《中国防痨杂志》期刊社(薛爱华);211131 南京市第二医院结核三科(曾谊);430030 武汉市肺科医院结核科(袁保东),呼吸科(杨澄清);550004 贵阳市公共卫生救

治中心(刘建西、蔡翠);730000 兰州大学循证医学中心 建议等级评估、制定和评价(GRADE)国际工作组中国中心(陈耀龙);518035 深圳市第二人民医院内分泌科(阎德文);100091 北京,解放军总医院第八医学中心全军结核病研究所(吴雪琼)

参 考 文 献

- [1] 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. *Lancet Glob Health*, 2019, 7(4): e448-460. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30487-X.
- [2] 毛毅, 范琳, 刘勇. 肺结核合并糖尿病的诊治研究进展. *中国防痨杂志*, 2019, 41(12):1325-1329. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2019.12.015.
- [3] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045; Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843.
- [4] Odone A, Houben RM, White RG, et al. The effect of diabetes and undernutrition trends on reaching 2035 global tuberculosis targets. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(9): 754-764.
- [5] Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity; A systematic review. *PLoS One*, 2017, 12(4):e0175925. doi: 10.1371/journal.pone.0175925.
- [6] Lin Y, Harries AD, Kumar AMV, et al. Management of diabetes mellitus-tuberculosis; a guide to the essential practice. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, World Diabetes Foundation, 2019.
- [7] Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, et al. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0187967. doi:10.1371/journal.pone.0187967.
- [8] Kumar Nathella P, Babu S. Influence of diabetes mellitus on immunity to human tuberculosis. *Immunology*, 2017, 152(1): 13-24. doi:10.1111/imm.12762.
- [9] Ayelign B, Negash M, Genetu M, et al. Immunological Impacts of Diabetes on the Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol Res*, 2019, 2019:6196532. doi:10.1155/2019/6196532.
- [10] Ferlita S, Yegiazaryan A, Noori N, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Altered Immune System Leading to Susceptibility to Pathogens, Especially *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Med*, 2019, 8(12): 2219. doi:10.3390/jcm8122219.
- [11] Eckold C, Kumar V, Weiner Rd J, et al. Impact of intermediate hyperglycaemia as well as diabetes on immune dysfunction in tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2020; ciaa751. doi: 10.1093/cid/ciaa751. Epub ahead of print.
- [12] Duffy FJ, Weiner J 3rd, Hansen S, et al. Immunometabolic Signatures Predict Risk of Progression to Active Tuberculosis and Disease Outcome. *Front Immunol*, 2019, 10: 527. doi: 10.3389/fimmu.2019.00527.
- [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. *Clin Nutr*, 2020; S0261-5614(20)30456-8. doi:10.1016/j.clnu.2020.08.040. Epub ahead of print.
- [14] Baker MA, Harries AD, Jeon CY, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes; a systematic review. *BMC Med*, 2011, 9:81. doi:10.1186/1741-7015-9-81.
- [15] Harries AD, Kumar AM, Satyanarayana S, et al. Diabetes mellitus and tuberculosis; programmatic management issues. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(8):879-886. doi:10.5588/ijtld.15.0069.
- [16] Oluboyo PO, Erasmus RT. The significance of glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, 1990, 71(2):135-138. doi:10.1016/0041-3879(90)90010-6.
- [17] Lin Y, Yuan Y, Zhao X, et al. The change in blood glucose levels in tuberculosis patients before and during anti-tuberculosis treatment in China. *Glob Health Action*, 2017, 10(1): 1289737. doi:10.1080/16549716.2017.1289737.
- [18] 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. doi: 10.1111/j.1365-3156.2012.03069.x.
- [19] 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. doi: 10.1111/tmi.12519.
- [20] 姜辉, 刘玉琴. 结核病合并糖尿病的流行现状及其防控. *生物技术进展*, 2017, 7(1):25-29. doi:10.3969/j.issn.2095-2341.2017.01.05.
- [21] Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(4):428-435. doi:10.1086/519841.
- [22] Restrepo BI, Schlesinger LS. Impact of diabetes on the natural history of tuberculosis. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 106(2):191-199. doi:10.1016/j.diabres.2014.06.011.
- [23] Philips JA, Ernst JD. Tuberculosis pathogenesis and immunity. *Annu Rev Pathol*, 2012, 7: 353-384. doi:10.1146/annurev-pathol-011811-132458.
- [24] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS 288—2017 肺结核诊断. 2017-11-09.
- [25] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS 196—2017 结核病分类. 2017-11-09.
- [26] Puavilai G, Chanprasertyotin S, Sriphrapadaeng A. Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance; 1997 criteria by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO consultation criteria, and 1985 WHO criteria. *Diabetes Res Clin Pract*, 1999, 44(1):21-26. doi:10.1016/s0168-8227(99)00008-x.
- [27] World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [28] World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [29] 高静娟, 王笑春, 付亮, 等. 药物敏感性肺结核治疗和患者关怀指南——2017年更新版. *国际呼吸杂志*, 2018, 38(3): 161-168. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2018.03.001.
- [30] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment- drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [31] 中华医学会结核病学分会. 中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019年版). *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(10): 733-749. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.10.006.
- [32] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019年简版). *中国防痨杂志*, 2019, 41(10):1025-1073. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2019.10.001.
- [33] 李亮, 李琦, 许绍发, 等. 结核病治疗学. 北京: 人民卫生出版社, 2013:221-336.

- [34] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 中国儿童 1 型糖尿病标准化诊断与治疗专家共识(2020 版). 中华儿科杂志, 2020, 58(6): 447-454. doi:10.3760/cma.j.cn112140-20200221-00124.
- [35] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 1 型糖尿病胰岛素治疗指南. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(10): 591-597. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.10.005.
- [36] Lin KH, Luo CW, Chen SP, et al. α -Glucosidase Inhibitor Can Effectively Inhibit the Risk of Tuberculosis in Patients with Diabetes: A Nested Case-Control Study. Biomed Res Int, 2020, 2020:8085106. doi:10.1155/2020/8085106.
- [37] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版). 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.002.
- [38] Wang JY, Lee MC, Shu CC, et al. Optimal duration of anti-TB treatment in patients with diabetes: nine or six months? Chest, 2015, 147(2): 520-528. doi:10.1378/chest.14-0918.
- [39] 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. doi:10.1016/S0929-6646(11)60055-7.
- [40] Atif M, Sulaiman SA, Shafie AA, et al. Duration of treatment in pulmonary tuberculosis: are international guidelines on the management of tuberculosis missing something? Public Health, 2015, 129(6): 777-782. doi:10.1016/j.puhe.2015.04.010.
- [41] 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. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.11.014.
- [42] 唐神结, 高文. 临床结核病学. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 936-948.
- [43] 吕亚男, 宫媛媛. 乙胺丁醇相关视神经病变. 国际眼科杂志, 2019, 19(2): 240-243. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.2.12.
- [44] Castro AT, Mendes M, Freitas S, et al. Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years. Rev Port Pneumol (2006), 2015, 21(3): 144-150. doi:10.1016/j.rppnen.2014.08.004.
- [45] Riza AL, Pearson F, Ugarte-Gil C, et al. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(9): 740-753. doi:10.1016/S2213-8587(14)70110-X.
- [46] 中华医学会结核病学分会. 抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019 年版). 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(5): 343-356. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.05.007.
- [47] 桂徐蔚, 沙巍. 肺结核合并糖尿病研究进展. 中国实用内科杂志, 2015, 35(8): 657-660. doi:10.7504/nk2015070107.
- [48] 母义明, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识(2016 年版). 中国糖尿病杂志, 2016, 24(10): 871-884. doi:10.3969/j.issn.1006-6187.2016.10.02.
- [49] 《中国防痨杂志》编委会, 中国医疗保健国际交流促进会结核病防治分会全国耐药结核病协作组. 耐药结核病化疗过程中药品不良反应处理的专家共识. 中国防痨杂志, 2019, 41(6): 591-603. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2019.06.003.
- [50] Lönnroth K, Williams BG, Cegielski P, et al. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. Int J Epidemiol, 2010, 39(1): 149-155. doi:10.1093/ije/dyp308.
- [51] 中华医学会结核病学分会重症专业委员会. 结核病营养治疗专家共识. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(1): 17-26. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.01.006.
- [52] 中华医学会糖尿病学分会, 中国医师协会营养师专业委员会. 中国糖尿病医学营养治疗指南(2013). 中华糖尿病杂志, 2015, 7(2): 73-88. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2015.02.004.
- [53] 中华医学会内分泌学分会. 中国 2 型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(8): 623-627. doi:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.08.001.
- [54] 中华人民共和国国家卫生与计划生育委员会办公厅. 肺结核患者健康管理服务规范. 国卫办基层函[2015]880 号. 2015-10-27.
- [55] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 中国住院患者血糖管理专家组. 中国住院患者血糖管理专家共识. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(1): 1-10. doi:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.01.001.
- [56] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南(2015 年版). 中华糖尿病杂志, 2015, 7(10): 603-613. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2015.10.004.
- [57] American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care, 2020, 43 Suppl 1: S66-76. doi:10.2337/dc20-S006.
- [58] 中华医学会糖尿病学分会. 中国高血糖危象诊断与治疗指南. 中华糖尿病杂志, 2013, 5(8): 449-461. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2013.08.001.
- [59] Huangfu P, Ugarte-Gil C, Golub J, et al. The effects of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis, 2019, 23(7): 783-796. doi:10.5588/ijtld.18.0433.

(收稿日期: 2020-12-09)

(本文编辑: 薛爱华)