

nique detecting EV71: A systematic review with meta-analysis[J]. Biosci Trends, 2014, 8(2): 75-83.

- [17] van Tan L, Tuyen NT, Thanh TT, et al. A generic assay for whole-genome amplification and deep sequencing of enterovirus A71[J]. J Virol Methods, 2015, 215(1): 30-36.
- [18] Tran TT, Nguyen TA, Nguyen TT, et al. Validation and utilization of an internally controlled multiplex Real-time RT-PCR assay for simultaneous detection of enteroviruses and enterovirus A71 associated with hand foot and

mouth disease[J]. Virol J, 2015, 12(1): 85.

- [19] Wang Y, Zou G, Xia AM, et al. Enterovirus 71 infection in children with hand, foot, and mouth disease in Shanghai, China: epidemiology, clinical feature and diagnosis [J]. Virol J, 2015, 12(1): 83.
- [20] 黄伟, 李芹, 官升灿, 等. 组合检测指标在手足口病早期诊断中的价值[J]. 临床荟萃, 2015, 30(7): 785-788.

(收稿日期: 2016-01-20 修回日期: 2016-03-18)

• 综 述 •

## 肺结核合并糖尿病临床特点分析

张 艺 综述, 杜先智 审核

(重庆医科大学附属第二医院呼吸内科 400000)

**关键词:** 肺结核; 糖尿病; 结核分枝杆菌

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 12. 027

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2016)12-1667-03

自结核分枝杆菌被发现至今,人类对于结核病的治疗已有了较系统、规范化的共识。但由于流动人口骤增、耐药结核分枝杆菌的蔓延、结核分枝杆菌与艾滋病病毒的双重感染等客观原因,目前结核病疫情仍下较严峻<sup>[1]</sup>。由于经济、社会的不断发展,人口老龄化、不良生活习惯等因素的影响,2型糖尿病发病率正呈快速上升趋势<sup>[2]</sup>。结核分枝杆菌在免疫低下人群中才易发展为结核病,而糖尿病患者由于体内多项代谢紊乱对人体免疫功能造成影响,增加了其感染结核的风险。研究显示,糖尿病患者中肺结核的发生率较健康人要高 4~6 倍<sup>[3]</sup>,且两病合并后病情恶化、抗结核治疗失败、死亡及复发等不良结局均成倍增加<sup>[4]</sup>。两病并存互相影响病程发展、治疗转归等特点,引起了相关研究者的共同关注,本文就两者相互关系,临床表现特点,治疗转归及防治等几个方面进行综述。

### 1 肺结核与糖尿病的相互作用

肺结核和糖尿病作为慢性疾病,对机体免疫及营养均有较大影响,当两者合并存在时,两者相互产生消极作用,促使病情难以控制,甚至恶性循环。在有关肺结核合并糖尿病发病机制的研究中普遍认为二者有共同的病理生理学基础,并直接或间接影响两病的发展及疗效,其主要表现在如下几个方面。

**1.1 代谢营养紊乱** 糖尿病患者体内存在多种代谢紊乱,其中糖代谢失调被认为是促进结核病发生的主要机制。组织内糖浓度升高,形成的酸性环境会减弱组织抵抗力,致免疫功能下降,使结核分枝杆菌繁殖生长得到有利条件。肺结核作为消耗性疾病,可通过影响胰腺功能及胰岛素受体功能调节,反过来作用于血糖,使糖尿病患者血糖易波动,胰岛素抵抗明显。糖尿病患者葡萄糖利用障碍,需依靠分解大量脂肪而供应机体能量,对肺结核合并糖尿病患者与单纯肺结核患者的对照研究显示,前者高胆固醇血症和高三酰甘油血症的发生率明显高于后者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。而体内三酰甘油、酮体等脂肪分解产物的增加,更为结核分枝杆菌的生长、繁殖提供了良好的培养基<sup>[5-6]</sup>。除了糖、脂代谢紊乱以外,肺结核及糖尿病患者体内普遍存在蛋白质缺乏。尤其在糖尿病患者中,蛋白质合成功能减弱,蛋白质合成减少,导致机体产生白细胞介素(IL)-2、干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 等减少,使机体对结核分枝杆菌的抵抗力下降,增加结核病患病风险。

**1.2 免疫机制** 机体对结核分枝杆菌免疫主要是细胞免疫,

其中巨噬细胞发挥重要作用,巨噬细胞发挥胞内抗结核分枝杆菌的效能与维生素的正常水平密切相关。在维生素中,特别是维生素 A(VA)、维生素 D(VD)较为重要,前者具有免疫促进作用,并通过调节细胞代谢和功能等影响能量代谢;后者和巨噬细胞受体结合后诱导抗微生物多肽表达,继而对胞内结核分枝杆菌产生抑制、杀灭作用;研究显示,肺结核患者及糖尿病患者的 VA 及 VD 水平低于健康人群平均值,而两者的缺乏使得呼吸道黏膜上皮抵抗力降低, T 淋巴细胞功能受损, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 降低,免疫功能低下,更利于结核分枝杆菌的侵入<sup>[7]</sup>。

**1.3 药物作用** 抗结核药物是治疗肺结核的主要武器,但其中一部分药物如异烟肼、利福平对糖代谢或降糖药有一定影响,促使糖代谢受损并可能向糖尿病发展,且会促使肝脏分泌较多药酶,加速降糖药物的代谢与排泄,可使原本就有糖尿病的患者血糖难以控制,增加糖尿病酮症酸中毒等急性并发症发生率。在抗结核药物当中,最常出现的不良反应为肝功能受损。有研究报道,肺结核合并糖尿病患者使用一线抗结核药物化疗过程中出现肝功能损伤概率明显高于单纯肺结核患者<sup>[8]</sup>,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。这可能是由于两病合并加重了免疫力下降,使机体很难快速有效地对肝脏病变组织进行有效修复,且糖尿病患者多合并多脏器功能减退,使抗结核药物呈缓慢代谢状态,一定程度上增加了药物在血液中的浓度,致使肝损伤概率上升。这一研究结果对抗结核治疗的疗程及药物选择造成困难。

### 2 临床表现

肺结核合并糖尿病其高危发病年龄为 40~60 岁。肺结核患者中有 10%~20% 合并糖尿病,而糖尿病先于肺结核发生者占两者合并总数的 70%~85%,且男性多于女性<sup>[9]</sup>。调查显示,糖尿病合并肺结核患者,病情较轻者其起始临床表现与单纯肺结核具有较大相似之处,两者无明显差异<sup>[10]</sup>。胡爱花等<sup>[11]</sup>的研究也表明,既往无糖尿病或肺结核病史的新发两病合并患者,以不明原因低热、咳嗽、咳痰、乏力、盗汗而就诊者多见,糖尿病典型的“多饮、多尿、多食及消瘦”,即“三多一少”症状并不明显,显性症状是结核病,在入院治疗肺结核时才进一步筛查出糖尿病。Wang 等<sup>[12]</sup>的多项对照研究结果指出,两病合并患者与单纯肺结核患者相比,前者咯血、感染、形成空洞及痰菌阳性发生率均明显高于后者。糖尿病先于肺结核发病者,

发病一般较为急骤,病情发展相对较快,以炎症为主要表现,肺部可见广泛的病变,可发生在叶前段、中叶或下叶等非结核易感染部位,多见渗出、干酪病灶、空洞,病灶播散和耐药病例,致使病灶吸收缓慢,机体受结核分枝杆菌侵袭广泛,易出现高热、高消耗表现,发生大咯血等急危症。相反,肺结核发生先于糖尿病发生患者,一般发病较为缓慢,与单纯肺结核发病或原有结核复发临床表现类似,以结核常见呼吸道表现及全身表现为主。

### 3 影像特点

在影像学表现上,肺结核常见部位多发生在肺尖及上叶后段,相当于锁骨上下区。而肺结核合并糖尿病患者多累及非结核好发部位,如上叶尖后段、下叶背段等,且分布上具有跨段混合及多肺段累及的特点<sup>[13]</sup>。其病理表现以渗出及干酪病变为主,影像学则以大片实变影、斑片影及空洞为主。Perez-Guzman 等<sup>[14]</sup>的研究发现,单纯肺结核患者病变位于下肺野及弥散于全肺的比例分别为 7% 和 36%,而合并糖尿病组则分别为 19% 和 64%。Shaikh 等<sup>[15]</sup>回顾性分析了 692 例痰菌涂片阳性患者的临床资料和 X 线片,发现肺结核合并糖尿病患者的肺损伤、空洞数、下肺野空洞数较单纯结核患者明显增加,回归分析显示糖尿病是肺损伤、空洞形成及下肺野病变的独立危险因素。而我国多项针对肺结核合并糖尿病患者影像表现的对照研究也显示,合并糖尿病的患者,其出现肺部空洞、多肺叶病灶、双侧肺部受累的构成比均高于单纯肺结核组,进一步说明了两病合并患者病灶更广泛,病情更重,且更具传播性。

### 4 治疗转归

由于糖尿病与肺结核之间错综复杂的关系,使糖尿病合并肺结核的治疗除了基本的抗结核治疗外,还需同时加强患者的血糖监测及控制。陶宁<sup>[16]</sup>的研究将初治涂阳肺结核伴糖尿病患者作为观察组,单纯肺结核初治涂阳患者作为对照组,两组均予以正规化疗方案治疗,在第 2、4、6 月末及疗程结束时对比两组病灶数量、空洞大小、咯血、合并感染的情况,观察组均高于对照组,且在接下来的 2 年随访中,观察组的复发率明显高于对照组。在 Reis-Santos 等<sup>[17]</sup>的研究中,分别对比肺结核合并糖尿病患者口服降糖药组及皮下胰岛素组的痰涂片转阴、空洞闭合等情况,发现胰岛素组治疗总有效率明显高于口服降糖药组。以上研究结果显示,与单纯肺结核相比,肺结核合并糖尿病患者在治疗中,病灶吸收较慢,痰菌转阴较迟,且易出现咯血及合并多重感染,在治愈患者的长期随访中,后者的复发率也较高。其中,血糖控制良好者绝大部分病灶吸收好转,空洞缩小。血糖控制不良者,病灶吸收缓慢,甚至增多。因此肺结核的抗结核治疗效果很大程度上取决于血糖的控制程度<sup>[18]</sup>。也有报道提示高糖化血红蛋白水平是致使肺结核合并糖尿病人群诱导产生耐药性的独立危险因素<sup>[19]</sup>。因此,在早期、规律、联合、足量抗结核的基础上,应严格控制血糖,以利于肺结核的治疗。对于血糖控制欠佳患者,可短期使用胰岛素强化血糖管理,并个体化地制定良好的后期血糖控制方案。在抗结核疗程中使用胰岛素皮下注射控制血糖,不但有利于降糖方案的及时调整,还弥补了结核分枝杆菌对胰腺功能的抑制,降低胰岛素抵抗,有利于糖尿病患者血糖达到控制标准,防治及减慢糖尿病急、慢性并发症的出现。除以上针对肺结核及糖尿病的指向性治疗以外,有研究显示,肺结核及糖尿病患者的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T 细胞及自然杀伤(NK)细胞水平明显低于健康者,细胞免疫功能受损更明显<sup>[20]</sup>,而上调细胞的数量和功能与患者的病情变化和预后高度相关<sup>[21-22]</sup>。故在两病合并的患者治疗中,除基本的血糖控制及抗结核化疗外,联合免疫调节剂如母牛分枝杆菌疫苗、乌体林斯、胸腺肽等,有助

于刺激单核细胞系统,使其对病原菌进行吞噬、杀伤和清除功能提高,提高机体免疫功能,促进病灶吸收,痰菌转阴。

### 5 小 结

糖尿病患者的结核易感性高,近年来,糖尿病合并结核发病率每年以 19.3%~24.1% 速度递增<sup>[10]</sup>。由于这一易感性,使糖尿病及肺结核的流行特点及危险因素研究显得尤为重要。黄培生等<sup>[23]</sup>的调查显示,文化程度及经济状况分别对糖尿病及肺结核影响具有综合效应,这与 Al-mahroos 等<sup>[24]</sup>及袁申元等<sup>[25]</sup>的研究结果一致,表明较高文化程度对糖尿病具有保护作用,经济收入较低发生肺结核风险高于经济收入较高者。这一高易感性也提示,当糖尿病合并咳嗽、咳痰、乏力、咯血时,应高度警惕结核可能。尤其是年龄大于 65 岁的糖尿病患者,其临床症状不典型,结核抗体检测阳性率低,痰培养阳性率低,合并症多,临床更应高度重视。对暂时不能确诊而有结核常见症状的患者,可进行诊断性抗感染治疗 2 周,或完善其他结核相关检查做进一步诊断。对经抗感染治疗仍怀疑患有活动性肺结核的患者,可诊断性抗结核治疗,推荐使用初治活动性肺结核治疗方案,一般治疗 1~2 个月可评估疗效。同时,在单纯肺结核患者中也应进行随机多次血糖监测以了解血糖水平。对于血糖值较高患者可进一步行糖耐量试验筛查有无糖尿病,以免机体处于高糖水平加剧结核分枝杆菌繁殖。两病合并患者的病情发展快,程度重,痰菌涂阳率、空洞形成率都比单纯肺结核患者高,传染率高,可加剧结核病的流行,故在确定治疗方案时需顾及到两种病情需要,及时有效地控制血糖,规律、足量、足疗程的进行抗结核治疗,这不仅是单独个体康复需要,也是影响两病社会流行病学变化的重要前提,故医疗及卫生部门应予以高度重视,加强人群中两病的筛查及防治。

### 参考文献

- [1] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-508.
- [2] Yang W, Lu J, Weng J, et al. China National diabetes and metabolic disorders study group: prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [3] Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, et al. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics[J]. Tuber Lung Dis, 1995, 76(6): 529-533.
- [4] Baker MA, Harries AD, Jeon CY, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review[J]. BMC Med, 2011, 9(1): 81.
- [5] Chang JC, Miner MD, Pandey AK, et al. *igr* genes and mycobacterium tuberculosis cholesterol metabolism[J]. J Bacteriol, 2009, 191(16): 5232-5239.
- [6] Miner MD, Chang JC, Pandey AK, et al. Role of cholesterol in Mycobacterium tuberculosis infection[J]. Indian J Exp Biol, 2009, 47(6): 407-411.
- [7] Faurholt-Jepsen D, Range N, Praygod G, et al. The role of diabetes on the clinical manifestations of pulmonary tuberculosis[J]. Trop Med Int Health, 2012, 17(7): 877-883.
- [8] 彭亦. 47 例结核病合并糖尿病病例的临床分析[J]. 中外医学研究, 2013, 11(25): 48-49.
- [9] Stevenson CR. Diabetes and tuberculosis: the impact of the diabetes epidemic on tuberculosis incidence[J]. BMC

- Public Health, 2007, 7(3): 234.
- [10] 葛红成. 50 例肺结核合并糖尿病患者诊治的临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2014, 2(4): 109.
- [11] 胡爱花, 王翠花. 2 型糖尿病合并肺结核病人的临床特点与护理探讨[J]. 糖尿病新世界, 2015, 1(1): 126.
- [12] Wang CS, Yang CJ, Chen HC, et al. Impact of type 2 diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary tuberculosis[J]. Epidemiol Infect, 2009, 137(2): 203-210.
- [13] Stalenhoef JE, Alisjahbana B, Nelwan EJ, et al. The role of interferon-gamma in the increased tuberculosis risk in type 2 diabetes mellitus[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008, 27(2): 97-103.
- [14] Pérez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, et al. Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients; a comparative study[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2001, 5(5): 455-461.
- [15] Shaikh MA, Singla R, Khan NB, et al. Does diabetes alter the radiological presentation of pulmonary tuberculosis[J]. Saudi Med J, 2003, 24(3): 278-281.
- [16] 陶宁. 2H3R3Z3E3/4H3R3 方案治疗肺结核伴糖尿病疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 19(33): 3705-3706.
- [17] Reis-Santos B, Gomes T, Locatelli R, et al. Treatment outcomes in tuberculosis patients with diabetes: a polytomous analysis using Brazilian surveillance system[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e100082.
- [18] 李剑鹏, 周德玫, 黄一明, 等. 血糖控制对肺结核合并糖尿病患者化学治疗效果的影响[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(3): 431-432.
- [19] 李剑鹏, 黄俊. 糖尿病合并肺结核患者诱导耐药性危险因素的分析[J]. 河北医学, 2014, 20(1): 48-51.
- [20] Sen T, Joshi SR, Udawadia ZF. Tuberculosis and diabetes mellitus: merging epidemics[J]. J Assoc Physicians India, 2009, 57(1): 399-404.
- [21] Worku S, Hoft DF. Differential effects of control and antigen-specific T cells on intracellular mycobacterial growth[J]. Infect Immun, 2003, 71(4): 1763-1773.
- [22] Carreira S, Costeira J, Gomes C, et al. Impact of diabetes on the presenting features of tuberculosis in hospitalized patients[J]. Rev Port Pneumol, 2012, 18(5): 239-243.
- [23] 黄培生, 刘桂芬, 余复火. 2 型糖尿病并发肺结核的危险因素分析[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(11): 2506-2508.
- [24] Al-Mahroos F, Al-Roomik A, Mckergue PM. Relation of high blood pressure to glucose intolerance, plasma lipids and educational status in an Arabian Gulf populational[J]. Internat J Epidem, 2000, 29(1): 71-76.
- [25] 袁申元, 傅汉菁, 万钢, 等. 北京市社区 2 型糖尿病患者经济状况与血糖控制的关系[J]. 中国全科医学, 2010, 13(2): 128-132.

(收稿日期: 2016-02-21 修回日期: 2016-04-01)

• 综 述 •

## 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的分子分型及流行病学研究进展

周义正 综述, 李 艳 审校  
(湖北省荆州市中心医院 434020)

关键词: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 分子; 分型; 流行病学

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 12. 028

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)12-1669-04

随着抗菌药物甲氧西林的诞生, 1960 年在英格兰的医院出现了世界上首例耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA), 随后的几十年, 世界各地陆续报道了各种类型的 MRSA, 包括医院相关性 MRSA(HA-MRSA)、社区相关性 MRSA(CA-MRSA) 和家畜相关性 MRSA(LA-MRSA)。1990 年以来携带杀白细胞毒素(PVL)的 CA-MRSA 克隆株在世界范围内广为传播, 并从社区传向医疗机构, 2000 年后不断报道的 LA-MRSA 感染病例也加剧了 MRSA 感染的复杂性<sup>[1-4]</sup>。为了有效阻止 MRSA 的蔓延, 无论是卫生行政部门, 还是医疗机构都在应用检测和监控等系列措施加以控制。MRSA 的传播与分子型别相关, 但由于 MRSA 的分子型别众多, 这对控制 MRSA 传播提出了难题, 因此了解 MRSA 的分子型别及流行趋势对有效控制 MRSA 的传播有重要作用。本文将探讨 MRSA 分子分型的主要方法, 并关注 HA-MRSA、CA-MRSA 和 LA-MRSA 的最新流行病学研究进展。

### 1 MRSA 分子分型方法

目前, MRSA 的分子分型方法主要包括脉冲场凝胶电泳(PFGE)、spa 分型、多位点序列分型(MLST)、葡萄球菌染色体 mec 基因盒(SCCmec)分型、多位点可变数目串联重复序列分析(MLVA)等。以上 MRSA 的分子分型方法各有优势和局限

性, 但应用最广泛的是前 4 种方法, 下面将主要介绍这 4 种方法的原理、应用情况、优势和局限性。

**1.1 PFGE 分型** PFGE 技术对 MRSA 进行分子分型的原理如下: 首先金黄色葡萄球菌的染色体 DNA 在限制性酶 Sma I 的作用下进行酶切, 接着这些 DNA 片段在电场可变的琼脂糖凝胶中进行电泳分离, 这些电泳后 DNA 片段条带的模式可采用特殊的软件依照标准进行比对分析, 从而确定待测 MRSA 是何种分子型别。PFGE 是目前对 MRSA 进行分子分型的最好技术手段之一, 其被认为是判断院内 MRSA 爆发流行或医院间 MRSA 流行传播的“金标准”; 但其存在耗时、昂贵和重复性差等局限性, 因此其应用受到了限制。现在只有少数国家, 例如美国和荷兰在研究地区性的标准化 PFGE 方法对 MRSA 进行分子分型, 但这种标准化的 PFGE 方法尚未在国际上达成一致。

**1.2 spa 分型** 金黄色葡萄球菌 A 蛋白由 spa 基因编码, 该基因由一系列长度为 24 bp 的重复序列组成, 重复序列的多少, 以及存在的点突变或缺失构成了 spa 基因的多态性, Frenay 等<sup>[5]</sup>针对 spa 基因 X 区域进行序列分析, 由此对金黄色葡萄球菌进行分子分型, 该方法称为 spa 分型。spa 分型对 MRSA 基因型别的区分能力介于 PFGE 和 MLST 之间, 因此