

- of tuberculosis: historical perspective and future prospects. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005, 9(11):1183-1203.
- [13] Borgdorff MW, Floyd K, Broekmans JF. Interventions to reduce tuberculosis mortality and transmission in low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ*, 2002, 80(3): 217-227.
- [14] Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med*, 2010, 362(8): 707-716.
- [15] Cassels A, Heineman E, LeClerq S, et al. Tuberculosis case-finding in Eastern Nepal. *Tubercle*, 1982, 63(3): 175-185.
- [16] 严非. 中国结核病控制现状、问题与对策——社会评价案例研究. 上海:复旦大学, 2007.
- [17] 孙果梅. 流动人口对上海市结核病疫情及发病模式的影响. 上海:复旦大学, 2012.
- [18] Sánchez-Pérez HJ, Hernán MA, Hernández-Díaz S, et al. Detection of pulmonary tuberculosis in Chiapas, Mexico. *Ann Epidemiol*, 2002, 12(3): 166-172.
- [19] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 关于做好 2015 年国家基本公共卫生服务项目工作的通知. 国卫基层发[2015] 67 号. 2015-06-11.

(收稿日期:2015-12-18)

(本文编辑:王然 李敬文)

## · 文献速览 ·

## 二甲双胍辅助抗结核治疗

Singhal A, Jie L, Kumar P, et al. Metformin as adjunct antituberculosis therapy. *Sci Transl Med*, 2014, 6(263):263ra159.

结核病的发病率和死亡率全球负担仍然巨大。针对病原体的传统治疗方法促进了耐药的产生。全球需求新的有效治疗方法促使研究转向了宿主细胞反应的治疗方法,从而促进病原体消灭的新模式。

通过对多种美国 FDA 批准的具有控制细胞内结核分枝杆菌成长能力的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)独立自噬激活因子和单磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)调节因子的筛选,作者发现了二甲双胍(Metformin, MET)对抗结核治疗的辅助作用。二甲双胍对结核分枝杆菌的生长没有直接的作用,其通过影响依赖性的 AMPK 而减少结核分枝杆菌在细胞内生长。主要表现为:(1)二甲双胍通过诱导线粒体活性氧的产生来抑制结核分枝杆菌胞内生长。通过抑制剂和清除剂的试验得到了证实。同时试验中并没有观察到凋亡途径的启动,说明该药的作用并不引起宿主细胞死亡。MET 在使用后 24 h 即对结核分枝杆菌生长有抑制作用,同时也抑制了耐药药结核分枝杆菌株在细胞内的复制。(2)MET 可提高常规抗结核药物的疗效。在急性和慢性模型中, MET 与异烟肼(INH)或丙硫异烟胺的联用,较单用异烟肼或丙硫异烟胺,实验小鼠肺或脾的 CFU 下降。表明 MET 是一种可加强常规抗结核治疗的辅助药物。(3)MET 降低结核病引起的组织病理反应并增强免疫应答。MET 治疗可减少实验小鼠肺部的巨噬细胞和淋巴细胞浸润数目,使用了 INH+ MET 治疗小鼠肺中没有观察到肉芽肿。与 INH 单独治疗相比,联合 MET 和 INH 治疗可进一步减少肺组织损伤区。MET 治疗分枝杆菌感染小鼠表现出较大的 CD4<sup>+</sup> 趋势 CD8<sup>+</sup> T 细胞数。经过 MET

治疗,在结核分枝杆菌感染小鼠的肺部,分泌干扰素- $\gamma$  的 CD4<sup>+</sup> T 细胞的数量有增加的趋势。(4)MET 减少炎症反应。MET 治疗影响了 353 个感染小鼠基因的表达,其中 97% 与结核分枝杆菌感染表达重叠。在 MET 治疗后,结核分枝杆菌感染改变的 48 条通路中 45 条的转向正常。MET 治疗降低了炎症相关的基因的表达,考虑 MET 对结核感染动物病理的有利效果,可能与炎症诱导衰减有关。(5)MET 治疗与降低结核病的严重程度及改善患者临床效果相关联。对于人群的回顾性队列研究示,在结核病并发糖尿病患者中, MET 组的患者胸片显示肺部空洞更少。多因素分析表明,结核病并发糖尿病患者中 MET 组年龄较大,但死亡更少。(6)MET 减少潜伏性结核病的发病。前瞻性数据分析证实, MET 治疗与降低 T-SPOT. TB 反应性有关。说明 MET 治疗与增强预防潜伏结核感染的特异性 T 细胞免疫应答相关。

总之,二甲双胍可控制耐药结核分枝杆菌菌株的生长,增加线粒体活性氧的产生,并促进吞噬溶酶体融合。对结核分枝杆菌感染的小鼠,二甲双胍可改进肺的病理改变,减少慢性炎症,增强特异性免疫反应和提高常规抗结核药物的疗效。此外,在两个单独的人群队列,二甲双胍治疗与结核病治疗改善及降低疾病的严重程度相关。数据表明,二甲双胍是一种有前途的提高结核病治疗疗效的候选辅助药物。

同济大学附属上海市肺科医院结核病诊疗中心  
上海市结核(肺)重点实验室  
刘一典 编译 沙巍 审校

(收稿日期:2016-05-11)

(本文编辑:范永德)