

老年糖尿病并发初治涂阳肺结核患者痰菌阴转及其危险因素分析

马亮亮 陈雪林 黑文明 高茂龙

【摘要】 目的 分析老年糖尿病并发初治涂阳肺结核患者痰菌阴转及其危险因素,为临床治疗提供指导。**方法** 搜集 2013 年 10 月至 2015 年 3 月在北京老年医院感染科住院治疗的 165 例老年糖尿病并发初治涂阳肺结核患者,统一采用 3H-R-Z-E/9H-R 方案治疗,随访 1 年,分析疗程结束后的痰菌阴转率,应用单因素 χ^2 检验及多因素 logistic 回归分析 12 个月末痰菌阴转的影响因素。**结果** 本组患者治疗 12 个月末痰菌阴转率达 89.1% (147/165)。多因素 logistic 回归分析显示,糖尿病病程 ≥ 10 年 ($OR=3.855$, 95% $CI=1.039\sim 4.568$)、空洞肺野数 >1 个 ($OR=8.110$, 95% $CI=1.082\sim 9.378$)、治疗前糖化血红蛋白 $\geq 8\%$ ($OR=5.612$, 95% $CI=1.092\sim 7.980$)、全程不规律服药 ($OR=53.895$, 95% $CI=1.016\sim 59.423$)、3 个月末痰菌阳性 ($OR=58.684$, 95% $CI=1.708\sim 67.846$) 是 12 个月末痰菌未阴转的危险因素;血清白蛋白 >55 g/L ($OR=0.512$, 95% $CI=0.122\sim 0.920$), 是 12 个月末痰菌阴转的有利因素。**结论** 糖尿病病程 ≥ 10 年、空洞肺野数 >1 个、治疗前糖化血红蛋白 $\geq 8\%$ 、全程不规律服药、3 个月末痰菌仍阳性是 12 个月末痰菌未阴转的独立危险因素;血清白蛋白 >55 g/L, 是 12 个月末痰菌阴转的有利因素。

【关键词】 结核,肺/药物疗法; 糖尿病并发症; 老年人; 治疗结果; 因素分析,统计学

Analysis of sputum negative conversion and risk factors in elderly patients with diabetes mellitus and smear positive pulmonary tuberculosis MA Liang-liang, CHEN Xue-lin, HEI Wen-ming, GAO Mao-long. Department of Infectious Disease, Beijing Geriatric Hospital, Beijing 100095, China
Corresponding author: MA Liang-liang, Email: mllyty2014@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the sputum conversion and risk factors of elderly patients with diabetic mellitus (DM) and smear positive pulmonary tuberculosis (PTB), and to provide guidance for clinical treatment. **Methods** One hundred and sixty-five elderly patients with DM and smear positive PTB were hospitalized in Beijing Geriatric Hospital from Oct. 2013 to Mar. 2015, all of whom received treatment of 3H-R-Z-E/9H-R and were followed up for one year. The sputum negative conversion rate after treatment was analyzed. Chi square test and Logistic regression analysis were applicate to analyze the influencing factors of sputum conversion after 12 months' treatment. **Results** At the end of 12 months, sputum negative conversion rate was 89.1% (147/165). Single factor and multifactor analysis were used to analyze the influencing factors of sputum negative conversion after 12 months' treatment. Multifactor logistic regression analysis showed that the risk factors included the duration of DM over 10 years ($OR=3.855$, 95% $CI(1.039-4.568)$), more than one lung field with cavities ($OR=8.110$, 95% $CI(1.082-9.378)$), glycosylated hemoglobin before treatment $\geq 8\%$ ($OR=5.612$, 95% $CI(1.092-7.980)$), irregular medication ($OR=53.895$, 95% $CI(1.016-59.423)$), sputum positive at the end of 3 months' ($OR=58.684$, 95% $CI(1.708-67.846)$). When the serum albumin >55 g/L ($OR=0.512$, 95% $CI(0.122-0.920)$), the sputum negative conversion rate after 12 months' treatment was higher. **Conclusion** The duration of DM over 10 years, more than one lung field with cavities, glycosylated hemoglobin before treatment $\geq 8\%$, irregular medication and the positive sputum bacteria at the end of 3 months are all the independent risk factors for the sputum negative conversion at the end of 12 months. While serum albumin is a protection factor.

【Key words】 Tuberculosis, pulmonary/drug therapy; Diabetes complications; Aged; Treatment outcome; Factor analysis, statistics

我国近年来随着人们生活习惯和饮食结构的改变,糖尿病的发病率呈上升趋势^[1],而结核病传播的疫情下降缓慢,对结核病控制提出了新的挑战。国内外文献均显示,糖尿病人群的肺结核发病率较非糖尿病人群增加 4 倍左右^[2-3],两病并发时,相互影响,进展快,抗结核药物治疗效果差、复发和死亡等不良后果显著增加^[4]。随着我国结核病患病高峰从 65 岁推迟至 75 岁^[5],老年糖尿病并发菌阳肺结核的患者逐渐增多,给家庭和社会带来了困扰。老年患者免疫力低下,各脏器功能衰退,一旦患该病,病情重且复杂,疗效差。所以,积极寻找影响老年糖尿病并发菌阳肺结核患者治疗效果的各种因素,在治疗过程中加以干预,对提高老年患者的治疗成功率有重大意义。本研究对老年糖尿病并发初治涂阳肺结核患者疗程结束后痰菌未阴转的影响因素进行探究。

材料和方法

一、一般资料

1. 入选标准:(1)60 岁以上老年糖尿病并发初治涂阳肺结核患者;(2)符合 WHO 于 1999 年发布的糖尿病诊断标准;(3)肺结核诊断符合中华医学会结核病学分会 2001 年颁布的《肺结核诊断和治疗指南》;(4)患者签署抗结核药物治疗同意书。

2. 排除标准:(1)长期应用免疫抑制剂或糖皮质激素;(2)严重的全身性疾病,无法配合本研究顺利完成,如严重神经系统、心血管系统、消化系统或其他全身性疾病。

3. 退出标准:(1)服药过程中出现重要器官功能异常、药物过敏或严重不良反应,患者无法耐受需停药者;(2)痰培养和菌种鉴定提示耐药肺结核需更改方案者;(3)失访者。

4. 入组患者情况:搜集 2013 年 10 月至 2015 年 3 月在北京老年医院感染科住院治疗的 60 岁以上老年糖尿病并发初治涂阳肺结核患者 200 例,其中 19 例失访,1 例发现并发肺癌退出,1 例因咯血窒息死亡,2 例因严重肺部感染导致呼吸衰竭死亡,5 例患者因耐药而退出,7 例患者出现过敏或严重不良反应无法继续服药而退出,最终完成随访观察 165 例。165 例患者年龄 60~90 岁,平均年龄(73.76±7.73)岁;男 105 例,女 60 例。

二、临床治疗及研究方法

1. 临床治疗:根据 2005 年中华医学会结核病学分会颁布的《临床诊疗指南(结核病分册)》^[6],所有

患者统一给予 3H-R-Z-E/9H-R 方案治疗[异烟肼(INH,H)、乙胺丁醇(EMB,E)、利福平(RFP,R)、吡嗪酰胺(PZA,Z)]。强化期具体用药剂量(≤80 岁),H:0.3 g/次,1 次/d;E:0.75 g/次,1 次/d;R:0.45 g/次,1 次/d;Z:0.5 g/次,3 次/d。年龄>80 岁者选择最低有效剂量,H:0.3 g/次,1 次/d;E:0.5 g/次,1 次/d;利福喷丁(Rft,L)0.45 g/次,2 次/周;Z:0.5 g/次,2 次/d。强化期治疗后进入 9 个月巩固期治疗,巩固期具体用药剂量(≤80 岁),H:0.3 g/次,1 次/d;R:0.45 g/次,1 次/d。年龄>80 岁者,H:0.3 g/次,1 次/d;L:0.45 g/次,2 次/周。糖尿病的降糖治疗包括口服降糖药或注射胰岛素。

2. 各因素赋值:根据患者病史和检查结果记录。治疗前、治疗 3 个月末和 12 个月末痰菌情况(痰涂片找抗酸杆菌 3 次和分枝杆菌培养 1 次):0=阴性;1=阳性。年龄(岁):1=60~;2=70~;3=80~。性别:1=男;2=女。糖尿病病程(年):1=<10;2=≥10。病变肺野数:1=单个肺野;2=2 个肺野;3=3 个肺野及以上。空洞肺野数:0=无空洞;1=单肺野空洞;2=2 个肺野空洞;3=3 个肺野及以上空洞。治疗前和 3 个月末糖化血红蛋白(HbA1c,%):1=<8%;2=≥8%。血清白蛋白(g/L):1=≤55 g/L;2=>55 g/L。服药期间出现的药物不良反应:0=无;1=有。全程规律服药:0=规律;1=不规律。

3. 统计学分析:采用 SPSS 22.0 统计软件,单因素分析采用卡方检验,多因素分析为非条件 logistic 回归,检验水准 $\alpha=0.05$ 。应用 Spearman 方法分析各因素之间的相关性。

结 果

一、患者的影像学表现及药物不良反应、耐药情况

1. 影像学表现:165 例患者中,病灶分布单肺野者 25 例(15.2%),2 个肺野者 42 例(25.4%),3 个肺野及以上者 98 例(59.4%)。无空洞者 30 例(18.2%),单个肺野空洞者 33 例(20.0%),2 个肺野空洞者 45 例(27.3%),3 个肺野及以上空洞者 57 例(34.5%)。

2. 药物不良反应:服用抗结核药物治疗期间共 99 例患者出现药物不良反应,其中 7 例出现严重不良反应而无法继续服用抗结核药物完成疗程者退出,剩余 92 例通过对症处理能继续耐受抗结核药物治疗。92 例继续治疗患者的不良反应包括胃肠道反应 36 例(39.1%),高尿酸血症 17 例(18.5%),肝功能损伤 29 例(31.5%),白细胞数下降 6 例

(6.5%),其他(月经失调 2 例,皮疹 4 例,精神异常、产生幻觉 1 例,血小板下降 2 例,视物模糊 2 例)11 例(12.0%)。

3. 耐药情况:本组患者服药期间出现耐药 5 例,均退组。包括单耐药 2 例(耐 INH 1 例,耐 RFP 1 例),耐多药 3 例(耐 INH+RFP 2 例,耐 INH+RFP+Ofx 1 例)。

二、痰菌阴转率

3 个月末痰菌阴转 120 例(72.7%),痰菌阳性

45 例(27.3%);12 个月末痰菌阴转 147 例(89.1%),治疗失败 18 例(10.9%)。治疗失败患者均是 3 个月末痰菌未阴转者。

三、治疗后 12 个月末痰菌未阴转影响因素分析

1. 单因素分析:将 165 例患者的性别、年龄等 11 项可能的影响因素分别按不同层次进行单因素分析,结果性别、年龄、治疗 3 个月末 HbA1c 对 12 个月末痰菌阴转影响不明显,因素水平层间差异无统计学意义($P>0.05$)(表 1)。

表 1 165 例患者治疗后 12 个月末痰菌未阴转的单因素分析

变量	患者例数	痰菌阴性		χ^2 值	P 值
		阴转例数	阴转率(%)		
性别				0.940	0.335
男	105	94	89.5		
女	60	53	88.3		
年龄(岁)				2.340	0.187
60~	60	55	91.7		
70~	68	62	91.2		
80~	37	30	81.1		
糖尿病病程(年)				4.038	0.042
<10	67	64	95.5		
≥ 10	98	83	84.7		
病变肺野数(个)				3.976	0.049
<2	80	74	92.5		
≥ 2	85	73	85.9		
有空洞肺野数(个)				6.870	0.025
≤ 1	76	74	97.4		
>1	89	73	82.0		
治疗前 HbA1c(%)				6.349	0.031
<8	35	34	97.1		
≥ 8	130	113	86.9		
治疗 3 个月末 HbA1c(%)				1.327	0.198
<8	70	65	92.9		
≥ 8	95	82	86.3		
血清白蛋白(g/L)				5.584	0.039
≤ 55	123	106	86.2		
>55	42	41	97.6		
药物不良反应				6.465	0.033
无	66	63	95.5		
有	99	84	84.8		
全程规律服药				49.238	0.000
规律	130	128	98.5		
不规律	35	19	54.3		
3 个月末痰菌				52.650	0.000
阴性	120	120	100.0		
阳性	45	27	60.0		

表 2 本组患者 12 个月末痰菌未阴转的 logistic 多因素回归分析

因素	β 值	s_{β} 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI 值
糖尿病病程(年)						
<10	0.354	0.458	3.468	0.027	3.855	1.039~4.568
≥ 10						
有空洞肺野数(个)						
≤ 1 个	0.384	0.157	5.992	0.015	8.110	1.082~9.378
> 1 个						
治疗前 HbA1c(%)						
<8	0.372	0.145	6.581	0.012	5.612	1.092~7.980
≥ 8						
全程规律服药						
规律	1.126	0.241	21.829	0.000	53.895	1.016~59.423
不规律						
血清白蛋白(g/L)						
≤ 55	-0.701	0.325	4.652	0.021	0.512	0.122~0.920
> 55						
3 个月末痰菌						
阴性	2.587	0.486	28.335	0.000	58.684	1.708~67.846
阳性						

2. 多因素 logistic 回归分析:将全部因素采用非条件多因素 logistic 回归分析,变量的进入标准 $\alpha_{\text{入}}=0.10$,排除标准 $\alpha_{\text{出}}=0.15$ 。结果显示,糖尿病病程 ≥ 10 年、空洞肺野数 > 1 个、治疗前 HbA1c $\geq 8\%$ 、全程不规律服药、3 个月末痰菌仍阳性是 12 个月末痰菌未阴转的独立危险因素。血清白蛋白 > 55 g/L 是 12 个月末痰菌阴转的有利因素($P<0.05$)(表 2)。

3. 病变肺野数与空洞肺野数的 Spearman 相关分析:临床上认为病变肺野数对痰菌阴转影响较大,但该因素未进入多因素分析方程,故将其与进入多因素方程的空洞肺野数进行 Spearman 相关分析,发现病变肺野数和空洞肺野数存在明显的正相关,相关系数 $r=0.563$, $P=0.000$ 。

讨 论

糖尿病并发结核病病情重、治愈率低。由于免疫力与年龄呈负相关性^[7],临床上常发现老年糖尿病并发初治肺结核患者疗程结束时仍有痰菌未转阴的情况,这不仅增加了治疗成本,还会延误患者的病情。结核病患者治疗随访过程中的痰菌阴转是预测治疗转归的重要指标。本研究显示 165 例患者痰菌 3 个月末仍有 27.3% 未阴转,12 个月末痰菌未阴转的患者均为 3 个月末检测为菌阳的患者。国外报道糖尿病并发肺结核患者影响痰菌阴转因素与年龄 > 45

岁、病灶 > 2 个肺叶、男性、菌量负荷大有关^[8]。孙琳等^[9]研究显示糖尿病病程、病灶范围和空洞数量等是影响糖尿病并发肺结核患者临床疗效的重要因素。也有文献报道 2、3 个月末痰菌阳性与患者最后治疗失败有较大关联性,尤其 3 个月末痰菌仍阳性者关系更为密切,在临床上起到预警作用^[10]。本研究显示,3 个月末痰菌仍阳性是 12 个月末痰菌未阴转的独立危险因素,与文献报道一致;但本研究病变肺野数未进入多因素方程,经 Spearman 相关分析,病变肺野数和空洞肺野数呈正相关($r=0.563$, $P=0.000$)。病变范围越大,内环境越复杂,组织破坏多,影响痰菌阴转,空洞病变周围血运差,药物浓度低,同样影响痰菌阴转。与杜雨华等^[11]研究显示肺部空洞性病灶是涂阳肺结核治疗失败和致死的主要危险因素的结果一致。Perez-Guzman 等^[12]研究显示,糖尿病并发肺结核病灶广泛、空洞多,空洞的形成较单纯肺结核患者常见,分别为 82% 和 59%。

糖尿病病程越长,痰菌阴转率越低,可能与糖尿病导致患者免疫力下降和代谢障碍、呼吸道功能受损、清除病毒和细菌的能力下降有关。糖代谢障碍使吞噬细胞无法彻底杀灭吞噬的结核分枝杆菌。持续性高血糖状态也给结核分枝杆菌提供了养分和酸性环境,有利于其生长繁殖。而活动性肺结核的发展也会加重糖尿病的病情^[13]。目前研究多是用空腹血糖值作为考察指标,血糖值受睡眠、情绪、应激

状态、末梢循环等多因素影响,只反映瞬时血糖值,不能代表一段时间的血糖状态和趋势^[14],而 HbA1c 为公认的评价血糖控制水平的金标准,检测稳定性高。尹洪云等^[15]报道 69.6% 肺结核患者 HbA1c 在 8% 以上,所以本研究用 HbA1c 作为变量,采用 8% 为切点,治疗前 HbA1c 在 8% 以上的老年糖尿病并发肺结核患者占 86.9%,治疗前 HbA1c 是疗程结束后痰菌阴转的危险因素,而治疗后 3 个月 HbA1c 未进入多因素方程,这说明治疗后血糖控制良好也不代表最终治疗成功,加强血糖控制并不能短时间内改变糖尿病患者已存在的器官功能损害,因此与痰菌阴转相关性不明显。因长时间的高血糖环境造成血管损害,使病灶周围血药浓度低,达不到良好的抗结核效果^[16],所以应定期监测 HbA1c,患者的血糖控制应该达标。

糖尿病和肺结核均是消耗性疾病,糖尿病本身会引起机体脂肪、蛋白、糖代谢紊乱,出现营养不良、低蛋白血症等。血清白蛋白是机体损伤自我修复的重要物质,也是体内代谢物质运输的重要载体,血清白蛋白升高,有利于患者的自身康复^[17]。本研究显示,血清白蛋白水平越高痰菌阴转率越高,与邝浩斌等^[18]的研究结果相似。

综上所述,对可能出现较差转归的影响因素提前干预,加强督导和治疗,补充营养,控制血糖,可提高老年糖尿病并发肺结核患者的痰菌阴转率,使其获得更好的治疗效果。

参 考 文 献

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med*, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [2] 林松柏, 沈海, 孙亚玲, 等. 上海市肺结核患者并发糖尿病的流行病学特征. *中华结核和呼吸杂志*, 1998, 21(8): 504-506.
- [3] Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational Studies. *PLoS Med*, 2008, 5(7): e152.
- [4] Baker MA, Harries AD, Jeon CY, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med*, 2011, 9(1): 81.
- [5] Liu E, Cheng S, Wang X, et al. A systematic review of the investigation and management of close contacts of tuberculosis in China. *J Public Health*, 2010, 32(4): 461-466.
- [6] 中华医学会. 临床诊疗指南结核病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 47-51.
- [7] Lee HY, Lee J, Lee YS, et al. Drug-resistance pattern of *Mycobacterium tuberculosis* strains from patients with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis during 2006 to 2013 in a Korean tertiary medical center. *Korean J Intern Med*, 2015, 30(3): 325-334.
- [8] Banu Rekha VV, Balasubramanian R, Swaminathan S, et al. Sputum conversion at the end of intensive phase of Category-1 regimen in the treatment so pulmonary tuberculosis patients with diabetes mellitus or HIV infection: An analysis of risk factors. *Indian J Med Res*, 2007, 12(6): 452-458.
- [9] 孙琳, 胡迎芬, 刘玉峰, 等. 188 例肺结核合并糖尿病患者短期临床疗效分析. *中国防痨杂志*, 2014, 36(3): 198-203.
- [10] 陈其琛, 谭守勇, 郭婉如, 等. 新发涂阳肺结核治疗失败的影响因素研究. *中国防痨杂志*, 2011, 33(4): 219-226.
- [11] 杜雨华, 卢次勇, 陈其琛. 广州市涂阳肺结核患者治疗失败及病死的影响因素分析. *中国防痨杂志*, 2007, 29(3): 226-229.
- [12] Perez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, et al. A typical radiological imagines of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: a comparative study. *Int J Tuber Lung Dis*, 2001, 5(5): 455-461.
- [13] Sen T, Joshi SR, Udwadia ZF. Tuberculosis and diabetes mellitus: merging epidemics. *J Assoc Physicians India*, 2009, 57(5): 399-404.
- [14] Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, et al. A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 2001, 24(12): 2030-2034.
- [15] 尹洪云, 刘一典, 史祥, 等. 糖尿病肺结核影像学特点与血糖相关性分析. *中国防痨杂志*, 2010, 32(10): 652-655.
- [16] 汪敏, 邝浩斌, 李艳, 等. 2 型糖尿病合并初治涂阳肺结核患者痰菌阴转情况及其危险因素分析. *广东医学*, 2015, 36(4): 538-540.
- [17] Blondal K, Rahu K, Altraja A, et al. Overall and cause-specific mortality among patients with tuberculosis and multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(7): 961-968.
- [18] 邝浩斌, 谭守勇, 覃红娟, 等. 老年糖尿病合并肺结核强化治疗期末痰菌未阴转的危险因素分析. *中国老年学杂志*, 2012, 32(1): 33-35.

(收稿日期: 2016-04-25)

(本文编辑: 范永德)