

糖尿病合并结核病的管理

基本实践指南

第一版

2019

糖尿病合并结核病的管理

基本实践指南

第一版
2019

林 岩

Anthony D Harries

Julia A Critchley

Philip Owiti

Anders Dejgaard

Ajay M V Kumar

Reinout van Crevel

Riitta A Dlodlo



主编： 国际防痨和肺部疾病联合会（The Union）
68 boulevard Saint-Michel, 75006 Paris, France

世界糖尿病基金会（WDF）
Krogshoejvej 30A, Building 8Y2,
DK-2880 Bavaerd, Denmark

引用建议： Lin Y, Harries A D, Kumar A M V, Critchley J A, van
Crevel R, Owiti P, Dlodlo R A, Dejgaard A. Management
of diabetes-tuberculosis: a guide to the essential
practice. Paris, France: International Union Against
Tuberculosis and Lung Disease, 2019.

© 国际防痨和肺部疾病联合会 (The Union)
地址： 68 boulevard Saint-Michel, 75006 Paris, France.
2019年1月

版权所有。

未经作者和出版者许可，不得转载本出版物的任何部分。

ISBN: 979-10-91287-25-8

翻译单位：中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心

目 录

| | |
|----------------------------|-----------|
| 前言 | 9 |
| 编者 | 10 |
| 致谢 | 10 |
| 适用读者 | 10 |
| 缩略语 | 11 |
| 摘要和主要推荐意见 | 12 |
| 1 结核病 | 14 |
| 1.1 概述 | 14 |
| 1.2 结核病的负担怎样? | 14 |
| 1.3 什么是结核病? | 15 |
| 1.4 结核病的演变历程? | 16 |
| 1.5 哪些人群患结核病的风险更高? | 17 |
| 1.6 什么是耐药结核病? 耐药结核病是如何发生的? | 18 |
| 1.7 医护人员应如何筛查结核病? | 19 |
| 1.8 胸部影像学检查是否应用于筛查结核病? | 20 |
| 1.9 基层机构结核病的常用诊断工具有哪些? | 20 |
| 1.10 国家参比实验室在结核病诊断中的作用是什么? | 22 |
| 1.11 哪些检测不应用于诊断活动性结核病? | 22 |
| 1.12 如何对活动性结核病的患者进行分类? | 23 |
| 1.13 如何诊断结核潜伏感染? | 23 |

| | | |
|----------|-------------------------------------|-----------|
| 2 | 糖尿病 | 24 |
| 2.1 | 概述 | 24 |
| 2.2 | 糖尿病负担怎样? | 24 |
| 2.3 | 糖尿病如何形成、如何分类? | 25 |
| 2.4 | 糖尿病会导致哪些健康问题? | 26 |
| 2.5 | 糖尿病的主要症状有哪些? | 26 |
| 2.6 | 糖尿病的主要危险因素是什么? | 27 |
| 2.7 | 如何诊断糖尿病和“临床前期糖尿病”? | 27 |
| 2.8 | 诊断糖尿病的三种主要检测方法的优缺点是什么? | 29 |
| 2.9 | 即时检测是否能用于诊断糖尿病? | 30 |
| 2.10 | 患有临床前期糖尿病怎么办? | 30 |
| 3 | 糖尿病与结核病的相互影响 | 33 |
| 3.1 | 概述 | 33 |
| 3.2 | 糖尿病是否会增加结核病的发病率和患病率? | 33 |
| 3.3 | 糖尿病是否会改变结核病的临床表现? | 34 |
| 3.4 | 糖尿病是否会影响对抗结核治疗的反应? | 34 |
| 3.5 | 活动性结核病是否会导致高血糖或糖尿病? | 35 |
| 4 | 在结核病患者中筛查糖尿病 | 36 |
| 4.1 | 概述 | 36 |
| 4.2 | 是否应对所有结核病患者进行糖尿病常规筛查? | 36 |
| 4.3 | 应什么时候对结核病患者进行糖尿病筛查? | 37 |
| 4.4 | 在结核病患者中诊断糖尿病的最佳工具有哪些? | 39 |
| 4.5 | 在结核病患者中筛查糖尿病的最佳流程是什么? | 39 |
| 4.6 | 对于结核病患者中筛查出的糖尿病是否需要重复血糖检测以确认糖尿病的诊断? | 42 |
| 5 | 在糖尿病患者中筛查结核病 | 43 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 5.1 | 概述 | 43 |
| 5.2 | 糖尿病患者是否应接受结核病筛查? | 43 |
| 5.3 | 新诊断的糖尿病患者应当如何筛查结核病? | 44 |
| 5.4 | 糖尿病患者是否应当筛查结核潜伏感染? | 45 |
| 6 | 结核病治疗期间的糖尿病管理 | 47 |
| 6.1 | 概述 | 47 |
| 6.2 | 糖尿病管理的目标和原则是什么? | 47 |
| 6.3 | 这些目标和原则是否适用于糖尿病合并结核病患者的管理? | 48 |
| 6.4 | 谁应给糖尿病合并结核病患者提供糖尿病治疗? | 48 |
| 6.5 | 糖尿病合并结核病患者血糖控制目标是什么? 如何监测? | 49 |
| 6.6 | 糖尿病合并结核病患者应服用哪些降糖药物? | 50 |
| 6.7 | 在糖尿病门诊被诊断为结核病的患者, 应当采取哪些措施? | 52 |
| 6.8 | 对于在结核病门诊新诊断出的糖尿病或已经开始接受糖尿病治疗的结核病患者, 应当采取哪些措施? | 53 |
| 6.9 | 如何预防和 / 或控制低血糖? | 55 |
| 6.10 | 如何评估和防范心血管并发症的风险? | 55 |
| 6.11 | 在结核病治疗期间, 对于新诊断的糖尿病患者如何进行心血管并发症风险的评估和防范? | 57 |
| 6.12 | 如何治疗艾滋病合并结核病患者糖尿病? | 57 |
| 6.13 | 结核病治疗结束时应当采取哪些措施? | 58 |
| 7 | 糖尿病患者的结核病治疗 | 59 |
| 7.1 | 概述 | 59 |
| 7.2 | 结核病治疗的目的和原则是什么? | 59 |
| 7.3 | 药物敏感结核病 | 60 |
| 7.4 | 耐药结核病 | 69 |
| 8 | 登记、报告和队列分析 | 74 |
| 8.1 | 概述 | 74 |

| | | |
|-----------|-----------------------------------|-----------|
| 8.2 | 对接受结核病和糖尿病双向筛查的患者开展了哪些登记、报告和队列分析? | 74 |
| 8.3 | 如何登记和报告结核病患者的糖尿病筛查? | 75 |
| 8.4 | 如何登记和报告糖尿病患者的结核病筛查? | 76 |
| 9 | 糖尿病门诊的结核病感染控制和预防 | 78 |
| 9.1 | 概述 | 78 |
| 9.2 | 糖尿病门诊的结核病感染控制和预防的目的是什么? | 78 |
| 9.3 | 什么是空气传播? 如何预防? | 78 |
| 9.4 | 结核分枝杆菌是否会在糖尿病门诊发生空气传播? | 79 |
| 9.5 | 什么是管理控制措施? | 79 |
| 9.6 | 什么是环境控制措施? | 80 |
| 9.7 | 什么是个人防护措施? | 82 |
| 10 | 结核病和糖尿病联合防控 | 83 |
| 10.1 | 概述 | 83 |
| 10.2 | 为何需要联合防控? | 83 |
| 10.3 | 联合防控的目标是什么? | 84 |
| 10.4 | 如何实现联合防控? | 84 |
| 10.5 | 联合协调机构的职责有哪些? | 85 |
| 10.6 | 糖尿病合并结核病联合防控如何起步? | 86 |
| 10.7 | 如何督导和评估联合防控活动? | 89 |
| 11 | 扩展阅读 | 90 |
| 11.1 | 相关书籍和文件(按时间顺序排列) | 90 |
| 11.2 | 相关科研论文和综述文献(按时间顺序排列) | 91 |
| | 附件 | 93 |

表和图

表

| | | |
|------|--|----|
| 2.1 | 糖尿病和临床前期糖尿病的阈值和分界点 | 28 |
| 4.1 | 结核病治疗过程中不同时间对结核病患者开展糖尿病筛查的优缺点 | 38 |
| 6.1 | 结核病治疗期间的血糖控制目标 | 50 |
| 6.2 | 结核病患者中糖尿病管理的常用降糖药 | 51 |
| 6.3 | 结核病治疗开始时的糖化血红蛋白或血糖管理 | 54 |
| 6.4 | 糖尿病合并结核病患者的心血管并发症风险 | 56 |
| 6.5 | 艾滋病、糖尿病和结核病联合治疗管理时的特殊注意事项 | 58 |
| 7.1 | 成人糖尿病患者的一线抗结核药物推荐剂量 | 61 |
| 7.2 | 根据成人药物敏感结核患者的体重范围和 FDC 成分来决定每日服用 FDC 的片数 | 62 |
| 7.3 | 4 种核心抗结核药物最常见的不良反应，以及它们与糖尿病的关系和推荐的处理方法 | 65 |
| 7.4 | 药物敏感结核病患者治疗转归的定义 | 67 |
| 7.5 | 糖尿病合并结核病患者治疗和护理中的注意事项 | 68 |
| 7.6 | 建议用于治疗耐多药结核病的药物 | 70 |
| 7.7 | 利福平耐药结核病 / 耐多药结核病 / 广泛耐药结核病患者治疗转归定义 | 72 |
| 8.1 | 结核病患者接受糖尿病筛查的季度队列报告 | 75 |
| 8.2 | 糖尿病患者接受结核病筛查的季度队列报告 | 77 |
| 10.1 | 在结核病患者中筛查糖尿病的季度队列报告 | 87 |
| 10.2 | 在糖尿病患者中筛查结核病的季度队列报告 | 88 |

图

| | | |
|-----|---|----|
| 1.1 | 结核病的演变历程 | 16 |
| 4.1 | 在结核病患者中诊断糖尿病的流程 | 40 |
| 5.1 | 结核病患病率较高国家 (> 100/10 万) 对新诊断糖尿病患者开展结核病筛查的流程 | 46 |

前言

2017年，全球范围内估计有4.25亿例糖尿病患者，这个数字到2045年将增加到近6.29亿。每年都有1000万例新发糖尿病患者，同时多达500万人可能死于糖尿病相关并发症。糖尿病已成为一种在全球肆虐的流行病。

结核病是世界上由单一传染病引起死亡的主要原因。尽管在防治结核病方面已经取得重大进展，结核发病率和死亡率均有所下降，但结核病仍然是一个重大的公共卫生问题。2016年，全球范围内估计有1040万例新发结核病病例，其中60万耐多药患者（指至少对异烟肼和利福平平均耐药或至少利福平耐药）。尽管事实上结核病可以治愈的，但2016年有170万人死于结核病，其中37.4万例死亡与感染艾滋病病毒有关。

糖尿病与结核病之间的关联已被人们熟知很多年，但在过去10-15年的相关研究确认，糖尿病（包括1型和2型）都会增加活动性结核病的患病风险，与单纯结核病的患者相比，DM-TB患者的结核病治疗转归会更差。因此，低收入和中等收入国家迅速增长的糖尿病疫情威胁着结核病防治工作，并有可能阻碍2030年终止结核病这一“可持续发展目标”的实现。同样，结核病可能引起高血糖，导致易感人群出现显性糖尿病。

2011年，世界卫生组织（WHO）与国际防痨和肺部疾病联合会（The Union）联合发起一项关于糖尿病和结核病防治的协作框架。该框架为共同应对DM-TB这两种疾病提供了一揽子方案。然而，到目前为止尚未给负责这两种疾病诊断、管理和关怀的一线医护人员开发相应的基本实践指南。

制定本指南的目的是为切实全面管理和关怀DM-TB患者提供基本信息。本指南从已发表的研究、专家意见和实践经验中汲取了证据。

我们希望该指南能成为一线医护人员有用的实践资源，同时能够帮助实现世界卫生组织“终止结核病策略”的目标，以及联合国关于终止结核病疫情和降低糖尿病过早死亡的“可持续发展目标”。

编者

国际防痨和肺部疾病联合会 (The Union), 法国巴黎 (Yan Lin, Anthony D Harries, Ajay MV Kumar, Philip Owiti, and Riitta A Dlodlo); 伦敦公共卫生和热带医学学院, 英国伦敦 (Anthony D Harries); 荷兰拉德堡德大学医学中心 (Reinout van Crevel); 伦敦圣乔治大学医院, 英国伦敦 (Julia A Critchley); 世界糖尿病基金会 (WDF), 丹麦 Bagsvaerd (Anders Dejgaard)。

致谢

非常感谢下列各位对指南撰写过程中的贡献: 瑞典斯德哥尔摩卡罗林斯卡学院教授 Knut Lönnroth; 世界卫生组织驻瑞士日内瓦终止结核和消除麻风病部门协调员 Nobuyuki Nishikiori 博士。我们衷心感谢 Razia Fatima 博士、Christopher Zishiri 博士和 Sithabiso Dube 博士, 他们帮助在巴基斯坦和津巴布韦试用本指南。

我们感谢位于丹麦 Bagsvaerd 的世界糖尿病基金会 (WDF) 为本指南的编写和出版提供的经费支持。

适用读者

本指南的直接受益者是中低收入国家的一线卫生保健专业人员, 即在结核病诊断和治疗服务科室、糖尿病 / 非传染性疾病诊所和初级卫生保健机构 (服务可能更加综合) 中工作的专业人员。

缩略语

| | | | |
|--------|---------------------------|-----------|------------------|
| ADT | 糖尿病治疗 | IFG | 空腹血糖受损 |
| AFB | 抗酸杆菌 | IGRA | r- 干扰素释放试验 |
| AIDS | 获得性免疫缺陷综合 | IGT | 糖耐量受损 |
| 征 | (又称“艾滋病”) | IP | 强化期 |
| ART | 抗逆转录病毒治疗 | IRIS | 免疫重建炎症综合征 |
| BG | 血糖 | LDL | 低密度脂蛋白 |
| CP | 继续期 | LTBI | 结核潜伏感染 |
| CPT | 复方磺胺甲基噻唑 (复方新诺明) 预防性 | MDR-TB | 耐多药结核病 |
| 治疗 | | MO | 卫生工作者 |
| DM | 糖尿病 | NCD(s) | 非传染性疾病 |
| DMC | 定点显微镜检查中心 | NTP | 国家结核病防治规划 |
| DOT | 直接面视督导下治疗 | OGTT | 口服葡萄糖耐量试验 |
| DOTS | 直接面视督导下抗结 | PLHIV | 艾滋病毒携带者 |
| 核 | 治疗策略 | POC | 即时检测点 |
| DST | 药物敏感试验 | Pre-DM | 临床前期糖尿病 |
| EPTB | 肺外结核 | RBG | 随机血糖 |
| FBG | 空腹血糖 | RBS | 随机血糖 |
| FBS | 空腹血糖 | SUs | 磺脲类衍生物 |
| FDC(s) | 固定剂量复合剂 | TAD | 治疗中断 |
| FPG | 空腹血糖 | TB | 结核病 |
| GH | 综合医院 | The Union | 国际防痨和肺部疾病 联合会 |
| HIV | 人类免疫缺陷病毒 (又称“艾滋病病毒”) | TST | 结核菌素皮肤试验 |
| HbA1c | 糖化血红蛋白 | UVGI | 紫外线杀菌 |
| ICTC | 综合咨询和艾滋病毒 检测中心 | WHO | 世界卫生组织 |
| | | XDR-TB | 广泛耐药结核病 |

摘要和主要推荐意见

摘要

糖尿病使结核病的患病风险增加 2 ~ 3 倍。同时，增加了结核病不良治疗转归的风险。结核病会导致“应激性高血糖”，这将使糖尿病的控制更加困难。已出版的《结核病与糖尿病控制合作框架》可以指导政策制定者和实施人员来应对这两种流行病。

该指南为中低收入国家的规划管理人员和一线医护人员提供实用的临床和规划建议，内容主要包括结核病和糖尿病的双向筛查，糖尿病合并结核病患者的管理和治疗，以及评估联合防治活动所需的督导、记录和报告。

主要推荐意见

- 应给所有成年结核病患者提供糖尿病筛查。如果资源有限，应当采用有针对性的筛查方法（例如，对年龄超过 40 岁的结核病患者开展筛查）。

- 如有条件允许，空腹血糖，糖化血红蛋白是从结核病患者中筛查糖尿病的首选诊断检测方法。虽然口服葡萄糖耐量试验是诊断糖尿病的黄金标准，但对于繁忙的结核病门诊人员来说，其常规使用过于繁琐。

- 只有在结核病负担较重的国家，即结核病患病率超过每 100 人 /10 万，才需要对糖尿病患者开展系统性的结核病筛查。

- 对于新诊断的糖尿病患者，应当积极开展系统性的结核病筛查（即结核病筛查应当由医务人员主动筛查）。如果结核病症状筛查提示存在结核病症

状，则应当采用 Xpert MTB/RIF 做进一步的确诊。如条件允许，还可以考虑进行胸片筛查。若胸片筛查发现有异常，还需要采用 Xpert MTB/RIF 做进一步调查。

- 在已确诊的糖尿病患者中，应提高对结核病的警惕。如果存在提示症状和体征，医护人员应当采用较低的结核病检测门槛。

- 对于合并糖尿病和未合并糖尿病的药物敏感和耐药结核病患者的治疗是类似的。由于治疗失败和结核再出现在糖尿病患者中更为常见，医护人员应重视监测治疗反应。

- 糖尿病合并传染性结核病患者应至少在结核病门诊接受治疗两周，最好是 2 个月内都应尽量避免到糖尿病门诊就诊，以便防止结核分枝杆菌被传播给糖尿病门诊的医护人员和糖尿病患者。这可能需要从糖尿病门诊到结核病门诊的会诊，以帮助处理疑难病例。

- 如果需要药物控制血糖水平，二甲双胍是治疗糖尿病患者的首选一线药物。如果血糖水平非常高，或血糖水平已不能通过口服降血糖药得到控制，可能要考虑使用胰岛素。

- 既往有心血管病史的糖尿病患者应当服用低剂量的阿司匹林和他汀类药物。

- 需要给糖尿病合并结核病患者提供有关健康生活方式知识（如戒烟、良好饮食习惯和身体活动）的咨询。

- 用于双向筛查的标准化记录和报告工具需要包括筛查的人数和诊断每种疾病的人数。

- 国家糖尿病和结核病联合协调机构的首要任务应当是制定和实施国家联合防治活动计划，该计划的内容应当包括制定国家指南和开发筛查工具、资源动员、督导和评估、实施性研究、岗前及在职培训、宣传倡导、沟通和社会动员等。

1 结核病

1.1 概述

从临床和公共卫生的角度来看，结核病有两个阶段：结核潜伏感染和活动性结核病。基层机构诊断结核病的三种常用工具分别为：痰涂片镜检、世界卫生组织批准的快速分子生物学检测（如 Xpert MTB/RIF）及胸片。鉴于痰涂片镜检敏感性低，且无法诊断耐药，世界卫生组织目前建议采用快速分子生物学检测 Xpert MTB/RIF 作为所有疑似结核病患者首选的第一项诊断检测：该检测技术能在 2 小时内同时诊断结核病和利福平耐药。最近更新的 Xpert MTB/RIF Ultra 比前者更敏感，已被世界卫生组织推荐使用。胸片是诊断临床结核病的有效辅助工具。诊断性治疗和血清学试验不应当用于诊断活动性结核病。结核潜伏感染的可用诊断工具是结核菌素皮肤试验（TST）和干扰素释放试验（IGRA）。但这些方法都无法区分感染与活动性结核病，也无法预测是否能发展为活动性结核病，因此不能用于活动性结核病的诊断，除非应用于儿童时可作为诊断工具包的一部分。

1.2 结核病的负担怎样？

尽管多年来结核病防治工作已经取得巨大进展，但结核病仍然是一个重大的全球卫生问题。2016 年，估算有 1040 万人患有结核病，170 万人死于结核病。估算有 103 万艾滋病病毒感染者患结核病，37.4 万人死于结核相关疾病。2012 年，成人 15% 的结核病发病的归因因素为糖尿病（DM），由此发生的绝对数约为 104 万人，与结核病 / 艾滋病病毒双重感染人群疫情相似。另一个主要挑战与耐药结核病有关。耐药结核病的负担非常重：2016 年，全球范围内估计新

增耐多药结核病 (MDR-TB) 49 万例, 新增利福平耐药病例 (RR-TB) 11 万例, 而利福平耐药的管理方式与耐多药结核病相同。据估计, 约有 30 亿人为结核潜伏感染者, 因此实现控制结核病的目标任重而道远。

1.3 什么是结核病?

结核病是由结核分枝杆菌引起并通过空气传播的一种传染病。该菌通过吸入进入人体, 并通过血液、淋巴系统和呼吸道从肺部的初始位置扩散到身体的其它部位, 或者直接扩展到其它器官。

从临床和公共卫生的角度来看, 结核病有两个阶段: 结核潜伏感染和活动性结核病。在结核潜伏感染中, 该菌处于休眠状态 (培养或任何其它直接检测方法都无法检测到), 患者无症状, 也不会将疾病传给他人。在活动性结核病中, 该菌是活动性的 (通常可经由培养或其它分子检测方法检测到这些微生物), 患者通常有症状并可将该病传给其他人。

活动性结核病有两种主要类型: 肺结核 (PTB - 影响肺实质) 和肺外结核 (EPTB - 影响肺实质以外的任何器官)。

肺结核是结核病最常见的形式, 占有结核病病例的 80% 以上。肺结核可进一步细分为两种亚型:

- i) **细菌学确诊病例**: 在痰液及其它标本中结核分枝杆菌数量较多, 可通过诊断工具检测到结核分枝杆菌, 这种结核病患者的传染性最强;
- ii) **临床诊断病例**: 无法在痰或其它标本中检测到结核分枝杆菌, 但患者存在持续症状, 胸片阴影提示有结核病。这类患者的传染性相对较低, 病情严重程度通常低于细菌学确诊病例。

肺外结核累及肺实质以外的器官，最常见的器官是淋巴结、胸膜、心包、脊柱和其它骨骼和关节、泌尿道、神经系统、腹部或几乎任何器官。除非同时合并肺结核，肺外结核患者几乎不具有传染性。。如果同时患上这两种疾病，应该归类为“肺结核”。

1.4 结核病的演变历程？

结核病的自然史很复杂，目前尚未完全清楚。下图显示从暴露到发展为活动性结核病和后期阶段的关键步骤。

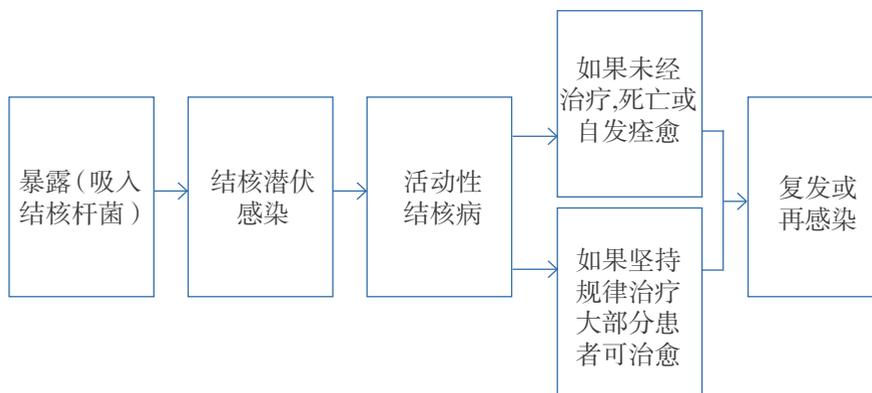


图 1.1 结核病的演变历程

个体吸入由传染性病例排放到空气中的飞沫颗粒（不到 $5\mu\text{m}$ 的含有结核分枝杆菌的传染性呼吸道分泌颗粒）。这种飞沫颗粒可长时间悬浮在空气中，尤其是在黑暗和通风不良的房间内，飞沫颗粒可避开支气管防御系统，进入肺部的末端肺泡。

暴露会导致以下 2 种情况中任何一种后果：人体免疫系统消灭结核杆菌，或者结核杆菌持续存在。如果结核杆菌没有被消灭，它们可能会处于休眠或静止

状态，结核菌素皮肤试验（TST）或干扰素释放试验（IGRA）可检测到它们的存在。这一阶段被称为结核潜伏感染。

在被感染并显示存在结核潜伏感染的人群中，除非免疫力受损，否则大多数人永远不会演变为活动性结核病。然而，有大约 10% 的感染者最终会发展成为活动性结核病。虽然在感染后几个月内发展成为活动性结核病的可能性最高，但这种风险仍然可存在于感染者的一生中。

如果不治疗，活动性结核病通常是致命的，大约 70% 的人在 10 年内死亡。但是，如果采用适当的治疗方案进行治疗，90% 以上的活动性药物敏感结核病的患者是可以治愈的。结核潜伏感染和活动性结核病并不意味着获得对结核菌的永久免疫。治疗后处于休眠状态的结核分枝杆菌可能会再活动，从而导致复发，或者可能会再次感染另一种结核分枝杆菌菌株，导致结核再出现。

1.5 哪些人群患结核病的风险更高？

有几类高危人群面临着较高的结核感染风险，例如生活在拥挤环境（尤其是移民和难民）中、居住条件差、在卫生保健机构工作、家庭或者其它途径的密切接触者（尤其是儿童）等群体。。从结核潜伏感染发展为活动性结核病这方面来看，艾滋病病毒感染是结核病已知的最大患病风险。其它危险因素包括职业性接触二氧化硅粉尘、营养不良、室内空气污染、糖尿病、吸烟和过量饮酒。

1.6 什么是耐药结核病？耐药结核病是如何发生的？

耐药结核病是指结核病患者感染的结核分枝杆菌对1种或1种以上的一线抗结核药物耐药。耐药结核病的发生可以归因于细菌染色体的自发随机突变，或者归因于治疗不当（治疗方案不合理、单药治疗、药物剂量不足、推荐的治疗方案依从性差或药物吸收不良）。

大多数结核病患者（95%）为药物敏感性结核病，一线抗结核药物治疗即可获得较好疗效。然而，约5%的结核病患者对一线药物耐药，需应用二线抗结核药物和毒性较大的药物进行治疗。耐药通常分为：

- **原发耐药：**是指从未接受过抗结核治疗或既往接受抗结核治疗小于1个月的患者（新患者）即对某种或某些药物耐药。当一名患者被另一名耐药患者感染后会发生原发耐药。
- **获得耐药：**多发生在既往接受抗结核治疗超过1个月的患者（有既往治疗史的患者）。这是人为的，可能是上述任何因素造成的。

无论是原发耐药还是获得耐药，都可分为以下几类：

- **单耐药：**仅对一种一线抗结核药物耐药（不包括利福平耐药）。
- **多耐药：**对一种以上一线抗结核药物耐药（不包括利福平耐药或同时对异烟肼和利福平耐药）。
- **耐多药结核病（MDR-TB）：**至少对异烟肼和利福平耐药。这也包括通过快速分子检测（如Xpert MTB/RIF）诊断为“利福平耐药”结核病（RR-TB）的患者。世界卫生组织建议将耐多药结核病和利福平耐药都视为耐多药结核病，两种疾病都需要采用相同的耐多药结核病治疗方案进行治疗。
- **广泛耐药结核病（XDR-TB）：**指在耐多药结核病的基础上至少同时对氟喹诺酮类药物和三种二线注射药物（卡那霉素、阿米卡星、卷曲霉素）其中之一耐药。大约有10%的耐多药结核病患者发展为广泛耐

药结核病。如果仅对氟喹诺酮类药物或三种二线注射药物中的一种具有耐药性，则被称为广泛耐药结核病前期。

1.7 医护人员应如何筛查结核病？

最常见、最可行和最简单的结核病筛查方法是询问结核病相关症状。肺结核最常见的症状包括：

- 咳嗽持续两周或两周以上。在一些患者中（如艾滋病病毒感染者和结核患者的家庭接触者），持续任何时间的咳嗽都值得重视。
- 咳痰（可能带血，即咯血）、气短和胸痛；
- 以及食欲不振和体重减轻、全身不适和疲倦、盗汗和发热。

“疑似结核病”指出现结核病相关症状或体征的（以前称为“结核病可疑患者”）。世界卫生组织建议基于以下四种症状进行筛查：咳嗽、发热、体重减轻和盗汗。如果要开展痰涂片镜检，可疑结核病患者必须在同一天提交两份痰标本用于检查。XpertMTB/RIF 检测只需一份痰标本。

肺外结核的症状取决于所累及的器官。肺外结核的一些症状和体征包括结核性胸膜炎引起的胸痛、淋巴结肿大、关节疼痛、脑膜炎引起的颈部僵硬、脊柱的尖锐角状畸形等。用于检查的标本取决于所累及的器官，例如，淋巴结穿刺或活检标本用于检查疑似结核性淋巴结炎。

1.8 胸部影像学检查是否应用于筛查结核病?

随着“终止结核病策略”的提出，更强调早期诊断和治疗，由于胸片具有高度敏感性的特点，将其作为一种结核病筛查方法越来越多地用于无症状患者。胸片检查中发现结核病相关异常的任何人都应当被认为是“疑似结核病”，接受进一步调查。

1.9 基层机构结核病的常用诊断工具有哪些?

诊断活动性结核病（一线抗结核药物治疗的药物敏感结核病）有三种常用诊断方法：痰涂片镜检、世界卫生组织批准的快速分子生物学检测（尤其是 Xpert MTB/RIF）及胸片。

1. 痰涂片镜检

在中低收入国家，痰涂片镜检仍然是最广泛使用的结核病诊断工具。这项检查是对涂抹在载玻片上并经萋-尼氏法或荧光法染色（ZN）的痰标本进行显微镜检查（涂片镜检）。如果这种方法检测到微生物（通常被称为“抗酸杆菌”，缩写“AFB”），通常诊断为涂阳肺结核。一份阳性涂片结果就可以登记为痰涂片阳性肺结核并开始治疗。

痰涂片检查通常报告为阳性、阴性或未检测。如果存在抗酸杆菌，记录范围从稀少（<9个抗酸杆菌/100高倍视野）到3+（超过10个抗酸杆菌/高倍视野）。在肺结核患者中，仅当每毫升痰样中含有10,000个或更多微生物时，才能在显微镜下检测到抗酸杆菌。涂片镜检的最大优点是这种低成本方法可以检测出最具传染性的活动性结核病。

2. 盒式核酸扩增试验 (CB-NAAT)

痰涂片镜检的局限性之一是敏感性低，约在 32% ~ 97% 不等，而在艾滋病病毒感染者中更低。痰涂片镜检不能用于耐药性诊断。

世界卫生组织建议将 Xpert MTB/RIF 检测（基于自动化 GeneXpert 技术的 CB-NAAT，美国加利福尼亚州森尼维尔市 Cepheid 公司）作为所有疑似结核病患者（包括成人和儿童）的一线诊断检测方法。

相比较涂片镜检，Xpert MTB/RIF 检测有如下优点：只需一份痰标本；2 小时就能出结果；完全自动化；灵敏度高；能够检测到利福平耐药。但是，这个检测也比较昂贵，而且在地方机构该检测还面临着基础设施和技术问题。最新研究克服了以往技术的一些局限性，如 GeneXpert OMNI 系统（一种便携式、电池驱动的单筒式系统）和 Xpert MTB/RIF Ultra（一种灵敏度高于 Xpert MTB/RIF 的检测方法）。2017 年，世界卫生组织建议在所有应用 Xpert MTB/RIF 的地区，均使用 Xpert MTB/RIF Ultra 来替代 Xpert MTB/RIF。

3. 胸片

胸片（包括数字 X 线造影和计算机辅助 X 线造影等最新进展）是诊断临床结核病的有效辅助工具。痰涂片或 Xpert MTB/RIF 检测结果为阴性的疑似结核病患者应当由临床医生复查，并确定是否需要抗结核治疗。遗憾的是，尽管上叶受累、空洞、纤维化和双侧疾病提示结核病，但胸部影像学改变不能完全诊断结核病。如果胸片显示结核病相关变化，一种方法是应用广谱抗生素治疗（没有抗结核活性）。如果抗生素治疗结束后症状持续，可以开展第二次痰检，如果痰检结果仍为阴性，临床医生可以选择给患者提供抗结核病治疗，并将患者记录为临床诊断病例。

1.10 国家参比实验室在结核病诊断中的作用是什么？

通常情况下，国家参比实验室（NRL）仅负责确认疑似耐多药结核病或广泛耐药结核病患者的耐药类型。为此，痰标本从地方卫生中心被转运到国家参比实验室。

许多国家参比实验室采用传统的分枝杆菌培养和表型药敏试验。虽然更新更快的液体培养系统（如分枝杆菌生长指示管，MGIT）正越来越多地得到应用，但通常采用的培养基是罗氏（Lowenstein Jensen），罗氏培养基需要几周的时间可见菌落生长。国家参比实验室还开始应用不同类型的线性探针分析（LPA），这种方法可以检测对异烟肼和利福平的耐药，还可以通过鉴定特异性基因突变来检测对二线药物的耐药。线性探针分析可以在3天内诊断出耐多药结核病或广泛耐药结核病，但为了达到最佳使用效果，需要功能良好、资源充足，配备训练有素和熟练的实验室技术人员的实验室。

1.11 哪些检测不应用于诊断活动性结核病？

血清学检测：

基于抗体检测的活动性结核病诊断试验（血清学试验）已经问世几十年。但由于这些检测不准确和精确，国际指南不建议使用。2011年，世卫组织强烈建议不要使用所有商业血清学检测来诊断结核病，并呼吁各国禁止使用血清学检测来诊断活动性结核病。

诊断性的抗结核治疗：

“诊断性治疗”描述患者对短程结核病治疗的反应，以确定患者是否患有结核

病。这被认为是不恰当的做法，不应当这样做。

1.12 如何对活动性结核病的患者进行分类？

首先根据活动性结核病是细菌学确诊还是临床学诊断，以此对患者进行分类。然后根据以下情况对患者进一步分类：

- 病理解剖部位：肺结核患者或肺外结核患者
- 既往治疗史：新结核病患者或既往治疗结核病患者——这包括复发或复治、治疗失败、治疗后失访、其它结核病既往治疗史
- 耐药：单耐药；多耐药；耐多药结核病；广泛耐药结核病前期；广泛耐药结核病
- 艾滋病病毒感染：艾滋病病毒阳性、艾滋病病毒阴性或艾滋病病毒感染状况未知

1.13 如何诊断结核潜伏感染？

诊断结核潜伏感染有两种方法，即结核菌素皮肤试验（TST）和干扰素释放试验 IGRA）。这两种检测都可用于诊断结核潜伏感染，但它们无法区分结核潜伏感染与活动性结核病，也无法预测哪个人能发展为活动性结核病。因此，不能应用于成人活动性结核病的诊断。

2 糖尿病

2.1 概述

全球范围内所有国家的糖尿病患者都在增长，高达 95% 的糖尿病患者为 2 型糖尿病。在大多数中低收入国家，尽管糖尿病开始出现的年龄较之前所认为的要低，但中老年人面临着患糖尿病的最高风险。2 型糖尿病的增加与全球化和城市化有关，包括传统饮食习惯受到冲击、体力活动减少、高能量食品和精细加工食品消费量增加等。肥胖尤其是向心性（腹型）肥胖是 2 型糖尿病的一个重要危险因素。糖尿病可导致许多严重的并发症，特别是微血管和大血管疾病，而且合并传染性疾病的风险也在增加，包括结核病。虽然口服葡萄糖耐量试验（OGTT）是糖尿病最敏感的诊断方法，典型的糖尿病通常可通过空腹血糖（FBG）进行诊断。如果资源允许，还可通过糖化血红蛋白（HbA1c）来诊断。本文讨论了这三种检测的优缺点。在许多资源有限的地区，实验室设施并不到位，导致在实践中经常使用不太理想的“筛查”方法诊断糖尿病，例如即时（POC）手指采血（毛细血管）血糖检测。除非患者有明确的糖尿病症状，否则建议进行复检以确诊糖尿病。

2.2 糖尿病负担怎样？

2017 年，全球范围内估计有 4.25 亿例糖尿病患者，到 2045 年将增加到近 6.29 亿，每年还有 1000 万例新发糖尿病患者。同时，多达 500 万人可能死于糖尿病相关并发症。糖尿病已成为一种在全球肆虐的流行病。亚洲地区最严重，中国和印度两个国家有着最高数量的糖尿病患者，中国最多，印度仅次于中国。糖尿病患病率在以下地区明显增高：太平洋岛屿国家（高达 30% 的成年人）、

中东和海湾国家（12% ~ 29% 的成年人）、南亚和西太平洋一些地区（中国约为 11%）、加勒比地区（巴巴多斯为 18% ~ 24%）。在撒哈拉以南非洲地区，糖尿病患病率相对较低，但仍高达 7% 左右。在所有地区，糖尿病不一定是种“富贵病”，因为一些农村地区的糖尿病患病率已经达到或超过富裕城市中心的水平。

2.3 糖尿病如何形成、如何分类？

糖尿病（DM）是一种严重的、通常不可逆转的终身健康状况，当血液中的葡萄糖（糖）含量过高时就会发生。主要有两种类型。

1 型糖尿病：

这是一种自身免疫性疾病，胰腺的胰岛素生成细胞被破坏，也就是说无法产生胰岛素。这种病情通常发展迅速，没有胰岛素治疗就会致命。它主要出现在儿童时期，但可以在任何年龄中发生。

2 型糖尿病：

这是一种由于身体不能产生足够胰岛素或者对胰岛素作用产生抵抗而产生的疾病，最终会导致血糖升高。2 型糖尿病的发展速度通常没有 1 型糖尿病的速度快，大多数患者至少在疾病初始阶段可以不用胰岛素治疗。2 型糖尿病通常发生在中老年人（超过 40 岁），不过这因种族而异。在高危种族中，发病及确诊年龄可能会更低，例如南亚人。在世界上许多地区，2 型糖尿病在年轻人甚至儿童中呈上升趋势。与此同时，年轻人群中的肥胖率也在上升。

有时很难确定患者是患有 1 型糖尿病还是 2 型糖尿病，特别是在低收入和中等收入国家。发病年龄和诊断后使用的药物类型是判断糖尿病类型的可靠辅助因子。

其它形式的糖尿病：

还有其它形式的糖尿病，其中最常见的是妊娠糖尿病（在怀孕的第二或第三个月诊断）。

“临床前期糖尿病”：

该术语是指患者血糖水平被认为高于正常但低于糖尿病诊断界值。这些患者面临着患糖尿病的更高风险。这种状况的其它名称包括“空腹血糖受损（IFG）”和“糖耐量受损（IGT）”。

除非另有说明，本指南中的糖尿病指2型糖尿病。

2.4 糖尿病会导致哪些健康问题？

如果不加以治疗或控制，高血糖会导致一系列严重的健康并发症。这些并发症通常被归类为微血管（小血管损伤，尤其会影响肾脏[肾病变]）、眼睛[视网膜病变]、周围神经系统[神经病变]；或大血管疾病（大血管损伤，导致心脑血管疾病和周围血管疾病）。在全球糖尿病患者中，传染性感染导致死亡的风险也很大。糖尿病患者中的感染（常见的细菌、真菌和病毒性感染，足部溃疡感染，其它局部感染，如类鼻疽和登革热）可能更频繁、更严重、痊愈速度更慢，而且还可能会对生活质量 and 经济生产力产生重大影响。

2.5 糖尿病的主要症状有哪些？

糖尿病的典型症状包括：

- 多尿症 – 尿频
- 烦渴症 – 口渴感和液体摄入增加
- 疲劳和疲乏
- 不明原因的体重减轻

糖尿病的其他主要症状包括视力模糊（或其它视觉变化）、食欲增加和伤口愈合缓慢。虽然这些症状有助于糖尿病的临床识别和诊断，但通常无上述症

状，特别是在糖尿病的早期阶段。因此，这些症状并没有被广泛纳入糖尿病的常规筛查方法中，因为筛查的目的通常是尽早发现糖尿病，避免症状加重。

2.6 糖尿病的主要危险因素是什么？

糖尿病固定的危险因素是年龄（风险随年龄相应增加）、性别（男性的风险通常更高）、糖尿病家族史（如果一个或多个一级亲属，例如父母、兄弟姐妹和孩子患有糖尿病，风险会更高）、遗传标记和种族（非洲黑人、加勒比黑人、亚洲人和太平洋岛屿居民的风险较高）。既往个人病史或单纯一过性血糖升高也可能是一个重要的危险因素，通常见于既往妊娠时有过妊娠糖尿病或生下非常大婴儿（出生时体重 >4 公斤）的妇女。

可变更的主要危险因素包括超重和肥胖（尤其是向心性肥胖）、缺乏体育活动、饮食因素（如食用精细加工的食品）、热量摄入过多、饮食中水果和蔬菜较少和复合碳水化合物过多、过量饮酒、吸烟和产前 / 早期生活影响。

2.7 如何诊断糖尿病和“临床前期糖尿病”？

糖尿病是一种进行性疾病，即使在原本“健康”的人群中，糖尿病的诊断也不是那么简单。在每项具体诊断方式中，诊断糖尿病的阈值或分界点广泛基于微血管损伤（如视网膜病变）和大血管并发症风险开始增加的水平。

世界卫生组织和美国糖尿病协会目前推荐三种糖尿病诊断检测：

- i) 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT)；
- ii) 空腹血糖 (FBG)；
- iii) 糖化血红蛋白 (HbA1c)。

这两家机构在阈值和分界点方面存在一些分歧。在本指南中，采用世界卫生组织诊断糖尿病和临床前期糖尿病的标准。唯一的例外是使用糖化血红蛋白诊断“临床前期糖尿病”。由于世界卫生组织并未提出临床前期糖尿病标准的建议：本文采用由一个国际专家委员会制定并在英国和其它地方采用的标准。

主要基于世界卫生组织标准的糖尿病或临床前期糖尿病阈值或分界点如表 2.1 所示。

表 2.1：糖尿病和临床前期糖尿病的阈值和分界点

| 血液检测 | 糖尿病 | 临床前期糖尿病 |
|--------------------------------|--|--------------------------------------|
| 口服葡萄糖耐量试验（OGTT） 后 2 小时血浆葡萄糖 | ≥ 11.1 mmol/l ≥ 200 mg/dl | 7.8 - 11.0 mmol/l 140 - 199 mg/dl |
| 空腹血糖（FPG） | ≥ 7.0 mmol/l ≥ 126 mg/dl | 6.1 - 6.9 mmol/l 110-125 mg/dl |
| 糖化血红蛋白（HbA1c） | $\geq 6.5\%$ ≥ 48 mmol/mol | 6.0 - 6.4% 42-47 mmol/mol |

数值以 mmol/l、mg/dl 或 % 表示

数值基于静脉血浆样本葡萄糖值

采用这些阈值和分界点诊断糖尿病，基于调查对象是有症状（例如多尿症、烦渴症、不明原因的体重减轻）还是无症状。

- 如果有症状，单次空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/l (≥ 126 mg/dl)、餐后血糖 ≥ 11.1 mmol/l (≥ 200 mg/dl) 或糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ (≥ 48 mmol/mol) 就足以诊断糖尿病。随机血糖 ≥ 11.1 mmol/l (≥ 200 mg/dl) 在出现明显糖尿病症状的人中也可作为诊断依据。
- 如果无症状，建议分两次获得空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/l (≥ 126 mg/dl)、餐后血糖 ≥ 11.1 mmol/l (≥ 200 mg/dl) 或糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ (≥ 48 mmol/mol)。

2.8 诊断糖尿病的三种主要检测方法的优缺点是什么？

口服葡萄糖耐量试验 (OGTT)

口服葡萄糖耐量试验被广泛认为是诊断糖尿病的理想金标准，因为它能识别许多因空腹血糖(FPG)或糖化血红蛋白检测而遗漏的人。还有一些证据表明，它可能是未来糖尿病并发症尤其是冠心病的最佳预测指标。

口服葡萄糖耐量试验由两部分组成：即空腹血糖检测和口服葡萄糖，2 小时后再次检测血糖。空腹是指至少八小时内禁食和不喝除水以外的任何液体。这项要求应当清楚地传达给由于文化背景原因对“空腹”一词可能有着不同理解的地区的患者。

口服葡萄糖耐量试验由于比较繁琐，需要通宵禁食和长时间待在门诊以测量 2 小时的血糖负荷，所以日常操作中较难应用。口服葡萄糖耐量试验的可重复性也相对较差，同一个人的重复检测结果可能每天都会波动。这些特征使得口服葡萄糖耐量试验在结核病患者中的问题尤其突出 – 口服葡萄糖耐量试验仅在这一群体中偶尔使用，它主要用于以研究为目的的检测。

空腹血糖 (FPG)

空腹血糖是诊断糖尿病应用最广泛的一种检测方法，因为它既便宜又简单。然而，对于任何患者，这通常需要患者复诊（因为大多数人初诊时没有空腹）。禁食的要求与上述相同，即检测前至少八小时内禁食和不喝除水以外的任何液体。实际上，即使这些检测要求被详细解释过，并非所有患者都会遵循这些要求。

与口服葡萄糖耐量试验相比，基于空腹血糖的糖尿病诊断大约会漏掉 1/3 甚至一半的糖尿病患者。与口服葡萄糖耐量试验一样，空腹血糖检测缺乏重复性，同一个人的重复检测结果可能每天都会波动。然而，一些筛查项目（例如在印度和中国实施的）已经成功地将空腹血糖检测作为在结核病患者中诊断糖尿病的标准。

糖化血红蛋白 (HbA1c) 检测

自 2011 年世界卫生组织首次承认和接受糖化血红蛋白诊断糖尿病以来，糖化血红蛋白检测的应用正在不断扩大。在结核病方面，糖化血红蛋白检测具有的优势在于：相对稳定，不需要空腹。因此，糖化血红蛋白检测可以在结核病患者确诊后立即开展，而且可能更方便。

然而，不论是实验室标准化方法还是即时 (POC) 检测方法，糖化血红蛋白检测相对昂贵。对于贫血、血红蛋白病和其它影响红细胞循环的疾病 (如疟疾) 患者，糖化血红蛋白可能不那么准确。例如，在缺铁性贫血中糖化血红蛋白可能升高，而在其它贫血中降低。因此，不建议在怀孕期间使用。一些药物，例如类固醇类药物和抗精神病药物，可能会导致血糖迅速升高。糖化血红蛋白检测本身也会遗漏 1/3 或更多在 OGTT 上诊断为 DM 的患者，因此，它比口服葡萄糖耐量试验的敏感性要低得多。这意味着糖化血红蛋白稍微低于诊断阈值 6.5% 的患者，仍可能存在糖尿病 (口服葡萄糖耐量试验能检测出)。

需要注意的是，糖化血红蛋白不推荐用于诊断儿童、年轻人中的糖尿病，或任何年龄怀疑为 1 型糖尿病的人群中进行糖尿病的诊断。

2.9 即时检测是否能用于诊断糖尿病?

尽管尚未正式获得糖尿病诊断认证，即时血糖 (POC) 检测设备 (也被称为血糖仪) 和即时糖化血红蛋白 (HbA1c) 检测设备应用已经非常广泛。大多数这些检测都是“患者身边”的手持装置，有时为桌面装置。这类即时检测具有许多潜在的优势，因为不需要实验室基础设施和其它条件。它们还可以即刻出结果，以指导患者进一步的治疗。其主要缺点是，与实验室静脉样本分析结果相比准确性较低。

即时血糖检测:

大多数血糖即时检测（血糖仪）使用手指采血（毛细血管血）血样。由于全血的葡萄糖含量通常比血浆要低，毛细血管血糖结果大约比血浆血糖值低12%。现代血糖仪通常会对此进行调整，自动产生“血浆当量”（有时称为“血浆校正”或“血浆校准”）结果。老式血糖仪和更简单的装置则没有这项功能，这种差别可能导致混淆。务必要了解血糖仪是产生血浆调整结果还是毛细血管结果，因为后者会低估血浆血糖。如果有疑问，可以检查血糖仪使用说明书、联系血糖仪制造商或当地糖尿病服务提供方。许多不同的血糖仪可以用来测量毛细血管（调整血浆）葡萄糖：常用血糖仪包括 Accu-Check（瑞士罗氏）、Free Style（美国雅培糖尿病护理中心）、One Touch（美国强生公司 Lifescan 子公司）。

糖化血红蛋白即时检测：

糖化血红蛋白即时检测装置通常是稍大一些的（桌面）装置。常用的装置包括 DCA Vantage（美国西门子医学诊断产品有限公司）、Hemocue HbA1c 501 系统（瑞典 Infopia/Hemocue 公司）、Quo Test（英国 EFK 公司）、A1C-Now（美国 PTS/Check Diagnostics 公司）。糖化血红蛋白即时检测与实验室糖化血红蛋白检测之间可能会存在分歧，至少对一些常用装置来说是如此。对于贫血（Hb < 10g/dl）、糖化血红蛋白水平轻度升高或正常、达到糖尿病诊断分界点水平或略微低一点的人来说，这个问题可能会特别突出。对于结核病而言，由于结核病患者中可能普遍存在严重贫血现象，可能会得出错误结果。

即时检测血糖和糖化血红蛋白：

总之，尽管即时检测存在局限性，但仍可能是某些结核病门诊的比较实用的唯一选择。在这些场所，经常发现糖尿病患者的糖化血红蛋白或空腹血糖水平非常高，远远高于诊断阈值。如此显著的高血糖预示着结核病治疗转归较差，还更有可能通过实验室检测糖尿病得到确诊。即时检测可以用于在结核病门诊初步筛查糖尿病，但在可行的情况下，到结核病治疗结束时，任何新的糖尿病诊断都应利用实验室检测进行确诊。在一些地区，这一点还可

以在结核病强化治疗阶段结束后通过转诊到糖尿病服务提供方来实现。

2.10 患有临床前期糖尿病怎么办?

有证据表明，临床前期糖尿病是预测未来糖尿病风险和糖尿病并发症（尤其是心血管疾病）的重要指标。在结核病领域，只有少数研究考虑到该“临床前期糖尿病”范围内的糖化血红蛋白和血糖是否与活动性结核病相关联。有限的证据表明风险可能有所增加。在抗结核治疗结束时，应对临床前期糖尿病范围内的 FPG 或糖化血红蛋白 (HbA1c) 患者进行重新检测，并提供关于 DM 的潜在未来风险及其预防的信息。

3 糖尿病与结核病的相互影响

3.1 概述

糖尿病使患结核病的患病风险增加 2~3 倍，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。结核病在合并糖尿病时可能更多的表现为非典型的以及更严重的症状和体征。糖尿病同时增加结核病不良治疗转归的风险，表现为痰菌阴转延迟，导致死亡、治疗失败及完成疗程后复发的风险增加。长期血糖控制不好是导致结核病 风险增加和较差的治疗转归的关键因素。同样，结核病可能引起高血糖，导致易感人群出现显性糖尿病，这中高血糖在活动性结核病患者中难以控制。

3.2 糖尿病是否会增加结核病的发病率和患病率？

强有力的证据表明，糖尿病会使患结核病风险增加 2~3 倍。若同时有艾滋病病毒感染或吸烟等其它高危因素，这种关联可能会更强。1 型糖尿病和 2 型糖尿病都会增加这种风险。然而，2 型糖尿病患者占全球糖尿病患者的 95% 以上，因此 2 型糖尿病合并其它疾病的公共卫生负担更大。

结核病风险的增加主要体现在痰涂片和培养阳性的确诊肺结核患者中，迄今为止几乎没有已发布的证据表明这种风险与肺外结核病有关。近来有研究表明，糖尿病是耐多药结核病的一个重要危险因素。

3.3 糖尿病是否会改变结核病的临床表现?

合并糖尿病的活动性结核病患者可表现为非典型的症状和体征改变。糖尿病患者的结核病病情可能会进展更快,出现更多的胸部和全身症状,及更严重、更频繁的涂片和培养阳性。症状的严重程度似乎与未控制的高血糖程度有关。

糖尿病对胸片检查结果的影响的报告并不一致。一些研究发现合并糖尿病的肺结核患者中更为常见的孤立性肺下野病变,或肺结核空洞或空洞融合几率的增加,有时出现类似于艾滋病病毒感染者合并肺结核的肺放射影像学改变。目前尚无研究报道肺外结核病人的临床表现是否存在差异。

3.4 糖尿病是否会影响对抗结核治疗的反应?

糖尿病对结核病的治疗产生以下不利的影晌

痰细菌学阴转:

研究表明糖尿病使抗结核治疗第2个月或第3个月末痰涂片和培养阴转时间延长。血糖控制不良可能是重要因素。

药物不良反应:

糖尿病可能与造成药物性肝炎和肾毒性的风险增加有关。此外,还与胃肠道和其它副作用相关,同时应用抗结核药物和糖尿病患者服用的降糖药物可能会造成这些副作用的叠加。

结核病治疗转归:

糖尿病对结核病治疗转归带来不利影晌。具体机理尚不完全清楚,原因包括糖尿病本身的免疫抑制作用、药物之间的相互作用、药物不良反应、治疗依

从性不佳、药物生物利用度降低和其它因素。研究表明，合并糖尿病的结核病患者，在治疗期间发生死亡的风险几乎增加一倍，在对年龄和其它潜在混杂因素进行调整后，死亡的风险会增加约五倍。治疗中死亡率的增加可用开始结核病治疗后随着月份增加心血管系统导致的死亡率增加来解释，这种死亡率的增加在同时吸烟的糖尿病患者中更高。

糖尿病还会增加结核病治疗失败和丢失的风险。对于血糖控制较差的结核病患者其治疗转归较差，目前尚不清楚是由现有糖尿病相关并发症导致还是由高血糖本身导致的较差的疗效。在已完成抗结核治疗的患者中，结核病复发和再出现的风险也高于未合并糖尿病的患者。目前尚不清楚这种复发或再出现是由于原来感染的结核分枝杆菌的活化，还是又感染了一种新的结核分枝杆菌。初步的研究结果表明，控制血糖可获得较好的治疗转归，减少复发和再出现的风险。

抗结核治疗后并发症

结核病的严重程度、到医疗机构就诊延迟、诊断延误和 / 或没有及时治疗等，这些因素都有可能增加抗结核治疗后并发症的风险，如慢性阻塞性肺病和慢性限制性肺病。

3.5 活动性结核病是否会导致高血糖或糖尿病？

尽管结核病使高危人群未来患糖尿病的风险增加，但是其本身不会引起糖尿病。结核病能伴发葡萄糖耐受不良和高血糖症，但这两种情况都可以在抗结核治疗后自动恢复。一些研究表明，高达 50% 的在诊断时有高血糖结核病患者人在结核病治疗结束时血糖恢复正常。结核病还会损害既往有糖尿病史的患者的血糖控制水平。这种血糖损害伴随结核病发生且在抗结核治疗期间会持续一段时间，这是应激性高血糖的一个例子。

4 在结核病患者中筛查糖尿病

4.1 概述

大多数国家和地区都应当在成人活动性结核病患者中开展糖尿病常规筛查。筛查方法应当标准化，最好在结核病诊断和登记时开展筛查。第一步是询问结核病患者是否已经患有糖尿病，对于回答没有患糖尿病的结核病患者，采用血液检测进行筛查。首先，开展单次随机血糖（RBC）检测。每个血糖 ≥ 6.1 mmol/l (≥ 110 mg/dl) 的患者都有患糖尿病的风险，必须进行第二次检测。第二次检测可以是单次空腹血糖（FBG）检测（要求患者在第二天或接下来的几天内复诊时空腹），也可以是单次糖化血红蛋白（HbA1c）检测（可以在同一天开展此项检测），若后者能够开展则更容易。如果糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ (≥ 48 mmol/l) 或空腹血浆葡萄糖 ≥ 7 mmol/l (≥ 126 mg/dl)，则可以诊断为糖尿病。抗结核治疗完成后，应确认这两项异常检测，以避免给患者贴上不必要的终生糖尿病标签。已知患有糖尿病的结核病患者还必须接受一次空腹血糖或糖化血红蛋白检测，以评估血糖控制情况。

4.2 是否应对所有结核病患者进行糖尿病常规筛查？

世界卫生组织和国际防痨和肺部疾病联合会建议对所有成年结核病患者开展糖尿病筛查。这项建议促使各国诊断出许多从未被诊断的新的糖尿病患者，从而使这些患者了解自己的病情，并及时转入适当的糖尿病诊疗服务中。

如果资源有限，开展有针对性的筛查可能更具有成本效益。有针对性的筛

查意味着糖尿病检测只提供给特定的结核病患者亚群，而不是提供给所有结核病患者。应当根据当地流行病学来决定筛查哪些亚群。一般而言，可以考虑下列结核病患者亚群：

- 40岁及以上者（由于南亚一些国家糖尿病趋向于出现在较年轻的群体，因此，在此地区年龄可以适当放低）
- 超重或肥胖者（BMI值在25及以上者；南亚人口的BMI值分界点可能较低）
- 有糖尿病家族史者
- 已知过量饮酒者
- 既往妊娠糖尿病史或既往临床前期糖尿病患者

国家防治规划需要根据糖尿病患病率、人力资源可及性、糖尿病检测工具包、糖尿病治疗和支持机构等做出判断而开展有针对性的筛查。

4.3 应什么时候对结核病患者进行糖尿病筛查？

血糖水平可能会受到结核病的影响（应激性高血糖）。在这方面，糖化血红蛋白受到的影响要比空腹血糖小。

“应激性高血糖”使得选择糖尿病检测的时机变得特别困难，这仍然是尚未解决的问题之一。如果在结核病诊断和登记时进行筛查，可能会导致许多应激性高血糖患者被发现，从而导致不必要的转诊和患者的潜在焦虑。此外，由于新诊断的结核病患者最初优先考虑的可能不是糖尿病的诊断和后续的管理，医生和患者都可能更倾向于推迟这类筛查，以便最初将重点放在结核病的治疗上。虽然在较晚的时间进行筛查可能导致更稳定的诊断，但错过了早期干预的

机会，这可能是至关重要的，因为有证据表明糖尿病可能增加早期结核病治疗过程中死亡的风险（在诊断后 100 天内）。

结核病治疗过程中不同时间开展糖尿病筛查的优缺点如表 4.1 所示。

表 4.1：结核病治疗过程中不同时间对结核病患者开展糖尿病筛查的优缺点

| 糖尿病筛查时间 | 优点 | 缺点 |
|------------|---|---|
| 诊断或登记时 | 从逻辑上讲，这是最容易开展筛查的时机，因为患者仍在卫生机构，可以当场立即接受筛查。 早诊断糖尿病，以便早开始适当的糖尿病关怀，有利于更好的治疗转归。 | 由于应激性“一过性高血糖”现象，糖尿病假阳性诊断机会增加。 然而，这种一过性高血糖可能仍然需要治疗，以改善结核病治疗转归。 |
| 强化期（2-8 周） | 应激性高血糖大大降低。糖尿病诊断更稳定，减少假阳性诊断的可能性。 | 错过治疗糖尿病和潜在改善治疗转归的早期干预。 可能会遗忘筛查，因为患者基本上留在社区，作为门诊患者接受治疗，关注点都在结核病治疗上。 |
| 继续治疗期结束时 | 糖尿病假阳性诊断的可能性几乎为零。 | 如果患者确诊糖尿病，为时已晚，无法改善结核病治疗转归。 可能会遗忘筛查。 |

从逻辑上来说，在结核病患者诊断和登记时筛查糖尿病会更容易，此时可以明确和控制糖尿病的可能性。另有研究表明，结核病登记时发生的任何高血糖（即使是一过性）都与结核病较差的治疗转归有关，会导致较高的治疗失败或死亡的风险。

因此，提出以下建议：

- 结核病患者应当在诊断和登记时接受糖尿病筛查。
- 血糖水平达到临床前期糖尿病或糖尿病的结核病患者，应在抗结核治疗结束时再次接受检测，并决定进一步的管理。这将避免给患者贴上不必要的终生糖尿病标签。现有证据表明，如果结核病患者在登记时糖尿病筛查发现血糖水平明显高于诊断阈值，这类患者到结核病治疗结束也会有较高的血糖水平，需要接受长期的糖尿病治疗。糖尿病诊断为临界值的结核病患者在抗结核治疗过程中可能会出现高血糖自行缓解的现象。

在结核病治疗期间血糖水平恢复正常的一过性高血糖患者，未来患糖尿病的风险可能仍然较高（类似于妊娠糖尿病）。因此，应当告知患者这种可能性，并鼓励他们遵循健康的生活方式建议，以降低未来患糖尿病的风险。这包括改变饮食、增加身体活动、戒烟和减少饮酒量等。

4.4 在结核病患者中诊断糖尿病的最佳工具有哪些？

正如上文第二章所述，空腹血糖和糖化血红蛋白检测是最适合在防治规划地区应用的两种诊断工具。口服葡萄糖耐量试验虽然被认为是诊断糖尿病的金标准，但在繁忙的结核病门诊中使用该项工具通常过于繁琐。由于糖尿病的症状和体征往往无法与结核病区分开来，因此仅根据高随机血糖水平诊断糖尿病也很困难。

4.5 在结核病患者中筛查糖尿病的最佳流程是什么？

根据既往经验，下面图 4.1 所示的流程已经在印度和中国进行了试点和评估，已被推荐使用。

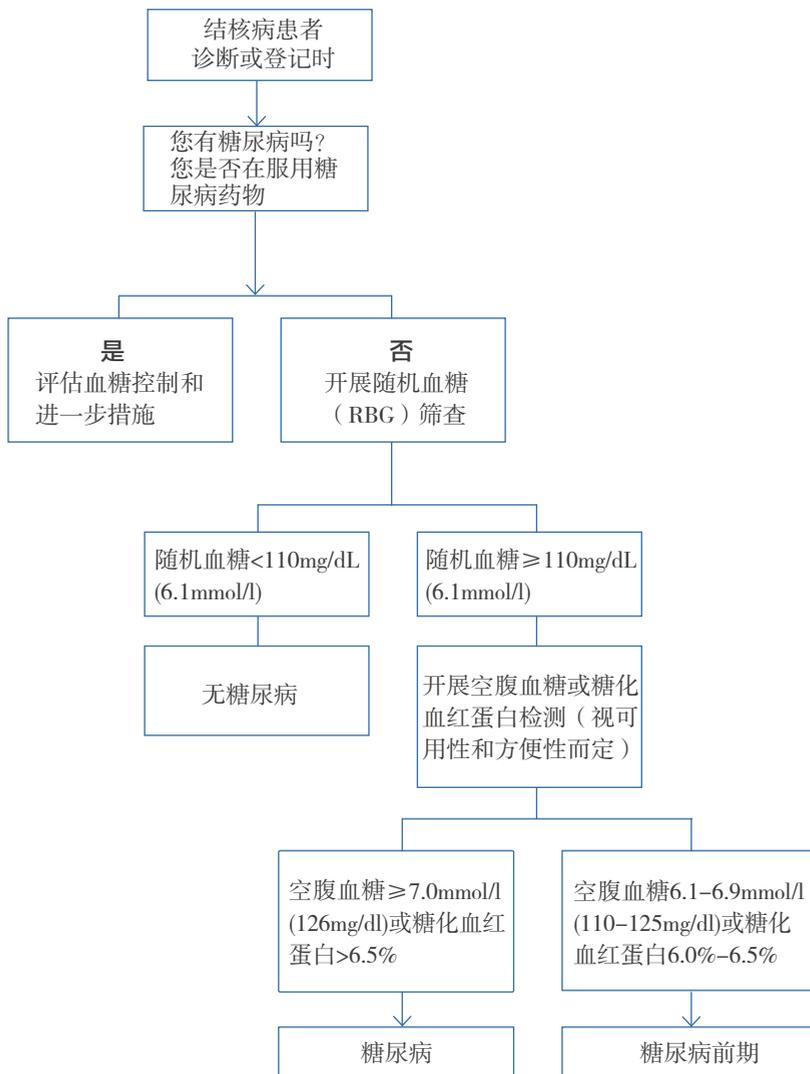


图 4.1：在结核病患者中诊断糖尿病的流程

在诊断和登记时，应首先询问结核病患者是否已经患有糖尿病或是否正在服用糖尿病药物。对于已知的糖尿病患者，应采用糖化血红蛋白或空腹血糖（可用且方便的检测方法）对这些患者的血糖控制情况进行评估，并根据结果进行

下一步管理。

对没有糖尿病的结核病患者此时应接受单次随机血糖测量，以明确哪些结核病患者面临着患糖尿病的风险，并需要通过空腹血糖或糖化血红蛋白进行进一步检查。

如果随机血糖 < 6.1 mmol/l (< 110 mg/dl):

结核病患者患糖尿病的风险很低，不需要进一步检查。

如果随机血糖 ≥ 6.1 mmol/l (≥ 110 mg/dl):

结核病患者需要接受进一步检查。可在同一天采用糖化血红蛋白 (HbA1c) 检测，或者患者需要另外找时间在空腹状态下回来接受空腹血糖检测。

如果糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ (≥ 48 mmol/mol):

患者被诊断为糖尿病并做好记录。

如果空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/l (≥ 126 mg/dl):

患者被诊断为糖尿病并做好记录。

根据筛查结果立即采取进一步的治疗措施:

如果结核病患者合并糖尿病，（基于质量非常低的证据）我们建议结核病患者应当至少在最初两周在结核病门诊接受治疗。如有可能，应直到强化期治疗结束前都在结核病门诊接受管理。这是为了确保结核病患者在返回糖尿病门诊时不再具有传染性。因此，应在结核病门诊提供糖尿病治疗。如果患者有严重的高血糖症状，即空腹血糖 > 18 mmol/l (325 mg/dl) 或糖化血红蛋白 $> 10\%$ ，则需要紧急寻求糖尿病专家的意见和建议。

如果该结核患者属于临床前期糖尿病，就会通知患者并记录结果，但不会在糖尿病护理或支持方面采取进一步措施。

如果该结核患者的检测结果正常，应通知患者并记录结果，不会在糖尿病护理或支持方面采取进一步措施。

4.6 对于结核病患者中筛查出的糖尿病是否需要重复血糖检测以确认糖尿病的诊断？

WHO 指南建议，在确诊糖尿病之前，应在无症状人群中重复诊断性血液检测（见第2章）。然而，结核病患者并非无症状。挑战在于如何将糖尿病的症状（如多尿、多饮、多食、不明原因的体重减轻、极度疲劳、伤口愈合缓慢）与活动性结核病的症状区分开来。这是因为糖尿病的某些症状可能与结核病症状相同、能由结核病的症状得到解释或者被结核病的症状覆盖。

在结核病防治规划门诊，建议重复糖尿病诊断检测并不总是可行的。本指南建议在结核病诊断和登记时开展单次糖尿病诊断检测。高于糖尿病诊断阈值和临界值的血糖值的患者，应记录为糖尿病患者。印度和其它地区的研究结果表明，对于单次筛查检测诊断出来的大多数糖尿病患者，只要初始值远远高于诊断临界值，而不是接近临界值，随后都会在糖尿病门诊通过一次重复检测得到确诊。如前所述，对于在结核病治疗开始时诊断为糖尿病的所有患者，都需要在结核病治疗结束时进行一次重复检测，以确定是否患有糖尿病。

5 在糖尿病患者中筛查结核病

5.1 概述

尽管糖尿病会增加结核病的患病风险，但在糖尿病门诊中新发现的活动性结核病患者相对较少。因此，应当仅在结核病流行地区考虑开展结核病筛查。优先考虑新确诊的糖尿病患者，建议在糖尿病门诊登记时开展一次性活动性结核病筛查。筛查过程中应积极询问结核病相关症状，并将有可疑症状者转诊到结核科门诊进一步检查。鉴于糖尿病与耐药结核病之间的关联，建议采用 Xpert MTB/RIF 作为诊断检测。已接受治疗的糖尿病患者应接受关于结核病的风险以及结核病的症状和体征的健康教育，如果他们认为自己患有活动性结核病，应要求他们到结核科门诊或医生那里就诊。

5.2 糖尿病患者是否应接受结核病筛查？

在糖尿病患者中，结核病筛查成效取决于人群中结核病流行情况及结核病筛查的标准。如果结核病患病率较低，例如每 10 万人口中不到 100 人，那么需要筛查太多的糖尿病患者才能发现 1 例结核病患者，这并不符合成本效益。相反，在结核病高流行地区，筛查可能更具有成本效益，因为发现一例结核病病例所需要筛查的糖尿病患者要少得多。因此，仅在结核病患病率超过 100/10 万的国家和地区，才应考虑对糖尿病患者开展系统性的结核病筛查。

在确诊糖尿病后的最初几个月，患结核病的风险似乎更高。这是否与未受控制的高血糖有关尚不清楚，但这一信息提示一种实用的筛查方法。因此，我们建议：

- 在结核病患病率大于 100/10 万的国家和地区，应当对糖尿病患者开展结核病筛查。
- 在结核病高流行国家和地区（患病率 > 100/10 万），**新确诊糖尿病患者**在糖尿病门诊诊断和登记时应当接受一次性的系统性筛查（主动病例发现）。
- 在结核病高流行国家和地区（患病率 > 100/10 万），**既往确诊的糖尿病患者**应了解结核病的症状和体征，以及糖尿病会增加新患结核病和结核病再出现的风险等方面的知识。尤其是当糖尿病患者属于下列高危人群时，如吸烟或者控制不佳的高血糖。如果患者认为自己可能患有结核病（被动病例发现），要求他们到卫生保健服务机构就诊或咨询医生。

5.3 新诊断的糖尿病患者应当如何筛查结核病？

推荐采用下面图 5.1 所示的流程。

应首先询问在糖尿病门诊登记的新诊断的糖尿病患者是否已经进行抗结核治疗。如果患者正在接受抗结核治疗，应登记为结核病患者，同时核实该患者预约的下一次结核病诊所检查的时间，并确保采取适当的感染控制措施。

如果新诊断糖尿病患者未进行抗结核治疗，应询问患者是否存在与结核病相关的症状。这些症状包括持续两周或更长时间的咳嗽、不明原因的体重减轻、发热和盗汗。还应询问患者是否存在其它肺外结核的症状或体征，例如颈部腺体肿胀（颈部淋巴结病）。

如果条件允许，可以考虑将新诊断的糖尿病患者进行胸片检查，而不用考

虑他们的症状和体征。这样做有一个优势在于胸片诊断结核病比症状筛查具有更高的敏感性。

如果存在结核病相关的任何相关症状或体征，或者进行胸片检查时，胸片结果显示结核病相关的任何肺实质变化，该患者将会被诊断为“疑似结核病”，需要将痰样本送到结核病门诊 / 实验室开展 Xpert MTB/RIF 检查，或者可以将患者转诊到结核病诊所接受进一步检查。在这种情况下，务必要建立相关机制，以确保患者确实到达结核病门诊就诊，并将诊查结果反馈给糖尿病门诊。

在结核病门诊，根据世界卫生组织目前的建议，推荐用于痰液或其它标本的一线检测是 Xpert MTB/RIF。如果不具备该项检测，可以开展痰涂片镜检。

5.4 糖尿病患者是否应当筛查结核潜伏感染？

目前，世界卫生组织没有建议对糖尿病患者进行结核潜伏感染筛查，本指南赞同采用世界卫生组织的建议。

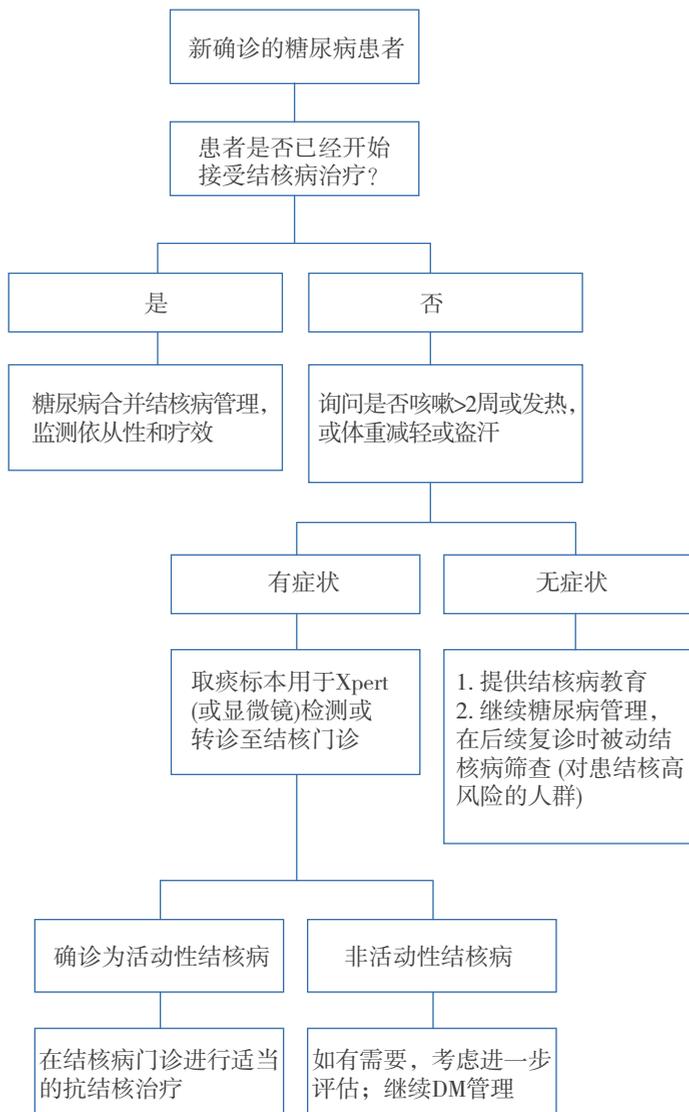


图 5.1: 结核病患病率较高国家 (> 100/10 万) 对新诊断糖尿病患者开展结核病筛查的流程

6 结核病治疗期间的糖尿病管理

6.1 概述

结核病治疗过程中对糖尿病管理旨在改善结核病治疗转归，以及降低糖尿病相关并发症和死亡率。主要措施是控制血糖（通过饮食指导和药物治疗）和采取措施降低心血管并发症风险。二甲双胍是结核病患者首选的口服降糖药。磺脲类衍生物可以用作增补剂，或不能用二甲双胍的患者，但与利福平的药物相互作用会限制其使用。胰岛素对严重高血糖患者有效，但有几个局限性限制了其在结核病规划门诊患者中的使用。在结核病治疗的最初两周到两个月，最好在结核病门诊对传染性患者进行管理，如有可能，应限制或推迟患者到糖尿病门诊就诊，以防止结核菌在糖尿病门诊内传播。应考虑对糖尿病合并结核病患者开展心血管风险评估，提供咨询以及抗高血压、降脂和抗血小板凝聚治疗，以降低早期和长期心血管并发症发病率和死亡率。应考虑尽早将阿斯匹林和他汀类药物用于既往有心血管病史的患者。并提倡健康的生活方式。

6.2 糖尿病管理的目标和原则是什么？

糖尿病管理总的目标是减少短期和长期并发症，例如心血管并发症、眼疾和截肢。糖尿病管理的原则主要包括：生活方式咨询（饮食指导、减肥、体力活动、戒烟、避免过量饮酒）；降糖药物治疗；减少心血管疾病和相关并发症风险的措施，包括抗高血压药物、降血脂药物和抗血小板凝聚药物（如有需要）；以及糖尿病足和眼部问题等特殊并发症的处理。

6.3 这些目标和原则是否适用于糖尿病合并结核病患者 的管理?

对于糖尿病合并结核病患者，首要任务是治疗结核病，同时控制血糖水平，糖尿病会导致不良的结核病治疗转归，尤其是血糖控制不佳的糖尿病患者。有证据表明更好地控制糖尿病可以促进较好的结核病治疗转归。也有研究表明，不良的生活方式，例如治疗中继续吸烟会显著增加死亡的风险。

在糖尿病合并结核病患者管理方面，需要考虑以下几点：

- 结核病造成的炎症可导致暂时的“应激性高血糖”，这种情况很明显，但在结核病治疗期间通常会得到改善。如果血糖水平很高，就需要对其进行治疗，以确保最佳的结核病治疗结果。
- 首要任务是成功地开展结核病治疗并优化血糖控制。
- 糖尿病和结核病联合治疗会增加用药量的负担、不良反应和毒性叠加，以及药物相互作用。
- 在抗结核治疗的早期阶段，不建议将结核病患者转诊到专门的糖尿病服务机构，因为结核病患者可能会将结核菌传播给糖尿病门诊的工作人员和就诊者。对药物敏感的结核病患者通过有效的治疗，通常两周后不再具有传染性，而在治疗两个月后几乎可以肯定没有传染性。耐药结核病患者或利福平耐药患者达到非传染期可能需要更长的时间，如果血糖水平较高，可能需要定期向糖尿病医生寻求详细的咨询。

6.4 谁应给糖尿病合并结核病患者提供糖尿病治疗?

在糖尿病门诊接受筛查后被确诊为合并结核病的糖尿病患者：

糖尿病管理和治疗仍在糖尿病门诊进行。但是，为了降低可能传播结核杆菌的风险，如有可能，患者应避免在结核病治疗最初两周到糖尿病门诊就诊，

最好在结核病治疗最初两个月期间都不要到糖尿病门诊就诊。建议与糖尿病门诊进行远程会诊，并以尽可能安全的方式安排患者取药。

在结核病门诊接受筛查后被诊断为已知糖尿病的结核病患者：

在结核病治疗的最初两个月，糖尿病治疗可能不得不在结核病门诊进行，最好与糖尿病医生进行协调。在此之后，糖尿病管理和治疗可以在糖尿病门诊进行。

在结核病门诊接受筛查后新确诊合并糖尿病的结核病患者：

最初的糖尿病治疗最好在结核病门诊进行。对于病情严重、有明显症状和血糖控制不佳的糖尿病患者，应寻求糖尿病专家的建议，而将患者转诊到糖尿病门诊的时间应推迟到结核病治疗至少最初两周之后，这时的感染风险应会降到最低。应根据当地的实际情况，包括人员培训和专业知识、糖尿病药物可及性、血糖仪、具有检测血糖能力的实验室等情况，决定结核病门诊可以提供的糖尿病治疗管理的类型。

6.5 糖尿病合并结核病患者血糖控制目标是什么？如何监测？

结核病治疗期间的血糖控制目标

对于糖尿病患者，血糖控制的公认目标是糖化血红蛋白 $< 7\%$ (53 mmol/mol)。由于结核病可能会导致应激性高血糖，以及严重的或长期存在的高血糖和资源有限等因素，这项目标在结核病治疗期间可能很难实现，尤其是在结核病治疗的最初两个月。目前尚不清楚为实现更严格血糖控制和达到该项公认目标所做额外努力的益处、潜在风险和成本。对于采用空腹血糖（FBG）测量的血糖控制目标，我们了解得就更少。然而，其它情况下的一些证据表明，控制好应激性高血糖期间的空腹血糖和糖化血红蛋白是非常重要的。

因此，本指南建议在结核病治疗过程中努力实现糖化血红蛋白 $< 8\%$ 或空

腹血糖 $< 10 \text{ mmol/l}$ (180 mg/dl) 的目标 (见表 6.1)，这与具有显著合并症的糖尿病病人血糖管理目标相一致。

表 6.1: 结核病治疗期间的血糖控制目标

| 测量 | 目标 |
|--------------|---|
| 空腹 (毛细血管) 血糖 | $< 10 \text{ mmol/l}$ ($< 180 \text{ mg/dl}$) |
| 糖化血红蛋白 | $< 8\%$ |

监测结核病治疗期间的血糖控制

结核病治疗期间血糖控制的监测最好通过测量空腹血糖来进行。糖化血红蛋白也可以使用，但此项检测一般在开始糖尿病治疗后 2 到 3 个月内不重复开展。监测的频率取决于糖尿病的严重程度。对于轻度患者 (如基线时糖化血红蛋白 $< 8\%$)，3 个月后可重复血糖或糖化血红蛋白测量。对于病情较严重的患者 (如糖化血红蛋白 $> 10\%$)，应当更频繁地开展空腹血糖测量，例如每 1 到 2 周开展一次，直到实现合理的控制。如果因患者到门诊时处于非空腹状态而不能开展空腹血糖测量，则可以开展餐后血糖测量，目标是实现血糖水平 $< 11.1 \text{ mmol/l}$ ($< 200 \text{ mg/dl}$)。理想情况下，使用胰岛素需要能对血糖实施自我监测。

6.6 糖尿病合并结核病患者应服用哪些降糖药物?

文献记载的结核病人的糖尿病治疗的经验主要局限于 3 种药物：二甲双胍；磺脲类衍生物和胰岛素。这 3 种药物也是最广泛使用的糖尿病药物，下文将介绍这些药物。

治疗糖尿病的新药通常在资源有限国家往往是没有的，例如肠促胰岛素相关疗法 (胰高血糖素样肽 1 受体激动剂和二肽基肽酶 4 抑制剂) 和钠 - 葡萄糖转运蛋白 2 抑制剂。因此，在本指南中不作讨论。

这三种药物的基本要点如表 6.2 所示。

表 6.2: 结核病患者中糖尿病管理的常用降糖药

| 特点 | 二甲双胍 | 磺脲类衍生物 | 胰岛素 |
|-----------------------------|---|---|--|
| 药物选择顺序 | 第一选择 | 增补剂 对二甲双胍有禁忌或不耐受时, 可以使用磺脲类衍生物 | 不能达到糖化血红蛋白或空腹血糖控制目标, 或者存在有症状的高血糖时, 可以使用胰岛素 |
| 低血糖风险 | 无 | 有 | 有 |
| 起始剂量 (od= 一天一次; bid = 一天两次) | 500 毫克 od 或 bid, 每日最大剂量可调整为 2000mg | 格列齐特 40–80mg OD 格列苯脲 2.5 –5mg OD 格列美脲 1–2 mg OD 格列吡嗪 5 mg OD | 以每天 10 单位基础胰岛素为起点 |
| 与利福平药物相互作用 | 临床意义上不相关 | 有, 同利福平联用时, 磺脲类衍生物药效降低 30–80% | 无 |
| 主要副作用 | 胃肠道副作用; 乳酸酸中毒 | 低血糖 | 低血糖 |
| 肾功能衰退时使用情况 (GFR = 肾小球滤过率) | 如果 eGFR < 45 ml/min, 调整剂量 如果 eGFR < 30 ml/min*, 禁忌 | 低血糖风险增加 优先考虑格列齐特 | 可以安全使用 |
| 心血管事件 | 公认有益处 | 中性 | 中性 |

* eGFR= 估算的肾小球滤过率。

如果无法测量 eGFR, 未经其经治医师批准, 二甲双胍不能用于已知的慢性肾病患者。

二甲双胍:

这是推荐用于 2 型糖尿病 (包括合并结核病患者) 的首选降糖药。二甲双胍的优点包括广泛的使用经验、极低的低血糖风险、效果好、低成本、对心血管疾病有益、不会与利福平产生临床意义上的药物相互作用, 最后是对结核病本身的潜在益处。二甲双胍的两项主要缺点是胃肠道副作用和罕见的乳酸酸中毒, 如果未被发现和未经治疗, 乳酸酸中毒可能会致命。

在资源有限地区，很难诊断乳酸酸中毒。因此，接受二甲双胍治疗的糖尿病合并结核病患者在结核病治疗过程中病情恶化时，需要怀疑是否出现乳酸酸中毒。对于估算的肾小球滤过率（eGFR） $< 50\text{ml/min}$ 的患者，起始剂量 500 mg od/bid 可调整为 1000 mg bid 或 500 mg bid 。

磺脲类衍生物：

磺脲类衍生物是降糖药的第二选择。如果单独使用二甲双胍没有效果，或者患者不能耐受或有使用二甲双胍的禁忌症，磺脲类衍生物可作为二甲双胍的“增补剂”。应用最广泛的磺脲类衍生物包括格列齐特、格列苯脲、格列美脲和格列吡嗪。磺脲类衍生物的两项主要缺点是：a) 低血糖风险；b) 与利福平有很强的药物相互作用，虽然个体之间存在很大的差异，但同利福平联用仍然会导致磺脲类衍生物的药疗效降低 $30\% - 80\%$ 。

胰岛素

除非是病重住院患者或在结核病诊断前已经使用胰岛素的患者，胰岛素是第三选择。如果存在严重的高血糖（如糖化血红蛋白 $>10\%$ 或空腹血糖 $> 15\text{ mmol/l}$ ($>270\text{ mg/dl}$)），或者无法通过二甲双胍和其它口服药物达到血糖控制目标，则需要使用胰岛素。在资源充足地区，使用胰岛素通常需要患者通过血糖仪自我监测血糖。

6.7 在糖尿病门诊被诊断为结核病的患者，应当采取哪些措施？

应采取以下步骤：

- 患者应被转诊到结核病门诊开始抗结核病治疗。结核病门诊应负责管理患者服用抗结核药物和监测结核病治疗疗效，直到成功完成治疗。
- 患者在抗结核治疗强化期（最初 2 个月）应避免到糖尿病门诊就诊。如果糖尿病控制困难，可以联系糖尿病门诊进行咨询，不要转诊患者。

如果患者在抗结核治疗强化期确实有必要去糖尿病门诊，应当戴上外科口罩。

- 将患者转诊到结核病门诊前，应采取下列措施：
 - 测量血糖控制情况（糖化血红蛋白或空腹血糖），考虑在结核病诊断时加强糖尿病治疗（例如，增加降糖药剂量）。
 - 如果患者正在服用二甲双胍，继续服用。如果患者正在服用其它口服降糖药，考虑改用与利福平无药物相互作用的二甲双胍。
 - 提供合理的饮食指导。
 - 确保已确诊心血管疾病或有心脏病或中风病史的患者开始服用阿司匹林。
 - 确保患者理解结核病可以治愈，并解释结核病的感染控制措施和预防。

6.8 对于在结核病门诊新诊断出的糖尿病或已经开始接受糖尿病治疗的结核病患者，应当采取哪些措施？

应采取以下步骤：

- 通过测量糖化血红蛋白或测量空腹血糖来评估血糖控制情况。如果结核病门诊能够测量血糖，这种评估可以在结核病门诊完成。如果不得不在糖尿病门诊或综合性门诊开展评估，最好将评估推迟到结核病患者完成至少最初 2 周最好 2 个月的抗结核病治疗之后。表 6.3 介绍对新诊断出的糖尿病或已经开始接受糖尿病治疗的结核病患者指导。
- 记录患者的吸烟情况，如果患者仍然在吸烟，应提供戒烟咨询。
- 询问心血管病史（如心肌梗塞、中风、外周动脉疾病）。如果患者有心血管病史，开始 / 继续服用低剂量的阿司匹林（剂量为 75–150 毫克，每天一次）。
- 8 周后（在药物敏感结核病患者抗结核强化期治疗末）测血压，如果

收缩压 ≥ 140 mmHg 和 / 或舒张压 ≥ 90 mm Hg, 考虑开始应用 / 增加降压药物, 但应注意降压药与利福平潜在的相互作用。

- 8 周后 (在药物敏感性结核病患者抗结核强化期治疗末), 如果患者年龄 > 40 岁或已确诊心血管疾病, 则开始 / 继续服用他汀类药物。

表 6.3: 结核病治疗开始时的糖化血红蛋白或血糖管理

| 抗结核治疗开始时的糖化血红蛋白或空腹血糖 | 新诊断为糖尿病的结核病患者 | 已经开始接受糖尿病治疗的结核病患者 |
|---|--|----------------------------|
| 如果糖化血红蛋白 $< 8\%$ 或空腹血糖 < 10.0 mmol/l (180 mg/dl) | 不立即采取进一步措施; 抗结核治疗 2 月末及抗结核治疗结束时评估血糖水平。 | 不采取进一步措施; 患者继续服用当前的糖尿病药物。 |
| 如果糖化血红蛋白 $\geq 8\%$ 但小于 10% 或空腹血糖 ≥ 10 mmol/l (180 mg/dl) 但小于 15 mmol/l (270 mg/dl) | 开始每天一次服用二甲双胍 500 毫克, 两周后重新评估血糖, 如果血糖水平没有得到改善, 剂量增加到每天两次服用 500 毫克, 或转诊。 | 加强当前的降糖治疗, 1 到 2 周后重新评估血糖。 |
| 如果糖化血红蛋白 $\geq 10\%$ 或空腹血糖 ≥ 15 mmol/l (270 mg/dl) | 开始每天两次服用二甲双胍 500 毫克, 同时咨询糖尿病专家。 | 咨询糖尿病专家, 考虑是否需要住院以更好地控制血糖。 |

6.9 如何预防和 / 或控制低血糖?

服用磺脲类衍生物或胰岛素的患者面临着低血糖风险。这些患者和他们的家人应当被告知低血糖的风险和症状。建议信奉伊斯兰教的糖尿病合并结核病患者不要在斋月期间斋戒，因为空腹会增加低血糖或血糖控制恶化的风险。

严重低血糖时，如果血糖 $< 2.6 \text{ mmol/l}$ (50 mg/dl)，应当给予患者糖水或富含葡萄糖食物（饼干或糖粒）。如果患者不省人事，应尽可能在 1 到 3 分钟内静脉注射 20–50 毫升 50% 葡萄糖注射液。症状得到控制后，最好重新检查血糖水平。

6.10 如何评估和防范心血管并发症的风险?

动脉粥样硬化性心血管疾病是糖尿病患者的主要并发症和造成死亡的主要原因，包括心肌梗塞、中风和外周动脉疾病。因此，心血管并发症风险的评估和管理对于糖尿病患者非常重要。心血管并发症风险评估和防范主要包括以下 4 各方面：

- 生活方式咨询（如体重减轻、身体活动、戒烟、减少饮酒量）
- 降血压治疗
- 降血脂治疗（他汀类药物）
- 抗血小板凝聚治疗（阿司匹林）

表 6.4 介绍糖尿病合并结核病患者心血管并发症管理的目标、干预措施和具体考虑。

表 6.4：糖尿病合并结核病患者的心血管并发症风险

| 心血管并发症危险因素 | 目标 | 干预措施 | 对结核病患者具体的影响 |
|------------------------------|---|--|--|
| 吸烟 | 停止吸烟 | 戒烟咨询 | 与结核病治疗转归相关 |
| 肥胖 | BMI >23 kg/mm ² (亚洲) 或 >25 kg/mm ² (其它地区) | 咨询 (如合理饮食、体力活动) | 结核病治疗通常会导致约 10% 的体重增加 |
| 过度饮酒 | 结核病治疗期间避免饮酒 | 咨询 | 与抗结核药物相关的肝功能损伤风险 |
| 高血压 | < 140/90 mmHg | 降血压治疗 | 利福平会降低某些降压药物的疗效 (钙通道阻滞剂和 ACE 抑制剂)。 与噻嗪类利尿剂无相互作用 |
| 高血脂症 | 低密度脂蛋白 < 2.6 mmol/l (100 mg/dl) | 他汀类药物： - 年龄 > 40 岁的患者； - 既往有心血管疾病的患者 | 利福平会降低大多数他汀类药物的疗效 |
| 已确诊心血管疾病 (既往心肌梗死、中风、外周动脉疾病史) | 二级预防 | 阿司匹林每日 80–100 mg 他汀类药物 (辛伐他汀每日 20–40 mg 或普伐他汀每日 40–80 mg) | 伴咳血的有出血的风险 |

6.11 在结核病治疗期间，对于新诊断的糖尿病患者如何进行心血管并发症风险的评估和防范？

- 在结核病确诊时，成功启动结核病治疗和控制血糖要比心血管并发症风险评估和管理重要得多。因此，确诊结核病时唯一要考虑的事情是让已确诊心血管疾病患者开始服用阿司匹林，以及提供有关戒烟和减少饮酒的咨询。
- 在抗结核强化期治疗末（8周），可以询问患者的其它生活方式是否健康，若适用(表6.4)中的情况可以开始服用降血压药物和他汀类药物。
- 在抗结核治疗末，患者应接受有关如何继续糖尿病和心血管疾病治疗的建议，并被转诊到其它综合医疗机构或糖尿病临床机构接受进一步监测和治疗。糖尿病合并结核病会导致更高的结核病复发率。患者需要咨询并了解再次出现咳嗽、发热、盗汗或体重减轻等情形时该怎么做，以便及时复诊获得相应治疗。

6.12 如何治疗艾滋病合并结核病患者的糖尿病？

在艾滋病合并结核病患者中，有一些问题需要特别注意（见表6.5）。这些患者更有可能出现药物相互作用，而抗逆转录病毒药物、抗结核病药物和降糖药物的毒性和副作用可能会重叠。

表 6.5: 艾滋病、糖尿病和结核病联合治疗管理时的特殊注意事项

| 事件 | 特殊注意事项 | 应对措施 |
|-----------------------|---|---|
| 结核病相关免疫重建炎症综合征 (IRIS) | 可对免疫重建炎症综合征 (会增加高血糖水平) 使用皮质类固醇类药物 | 监测血糖和必要时开始降糖治疗。 |
| 药物相互作用 | 许多抗逆转录病毒药物 (ARV) 会影响降糖药物、他汀类药物、降血压药物和抗血小板凝聚药物的代谢。 利福平会加快大多数抗逆转录病毒药物的代谢。 度鲁特韦会降低二甲双胍的代谢。 | 寻求专家关于抗逆转录病毒药物同其它药物之间相互作用的意见和建议 (www.hiv-druginteractions.org) 最好使用雷特格韦 / 度鲁特韦 (双倍剂量) 或依非韦伦 (标准剂量); 避免使用蛋白酶抑制剂。 将二甲双胍剂量减少 50% |

6.13 结核病治疗结束时应当采取哪些措施?

在结核病治疗结束时, 患者应当接受有关下列事项的咨询:

- 继续糖尿病治疗和血糖监测的必要性;
- 心血管并发症风险的增加及其应对措施;
- 结核病复发风险增加, 以及再次出现咳嗽、低热、盗汗或体重减轻等情形时该如何应对。

应尽量将患者尽快的转诊到合适的糖尿病管理临床机构, 以继续糖尿病的治疗。

7 糖尿病患者的结核病治疗

7.1 概述

目前还缺乏强有力的证据支持改变现有的治疗方案。因此，无论结核病患者是否罹患糖尿病，药物敏感和耐药结核病推荐的标准化治疗方案保持不变。在抗结核病治疗强化期和继续期，都应当应用每日给药方案。如果糖尿病患者被诊断出结核病，不论是通过结核病门诊的双向筛查，或通过糖尿病门诊的双向筛查，患者都应当在结核病门诊接受药物治疗、管理、督导服药和疗效监测。这是因为结核病门诊不仅具备必要的药物，而且结核病门诊的医护人员接受过结核病管理和提供以患者为中心护理的相关培训。由于糖尿病会使耐药结核病风险增加，还会给结核病治疗转归带来不利影响，所以在治疗开始时需要仔细评估患者耐药情况（采用 Xpert MTB/RIF），在治疗过程中密切监测治疗失败，并在抗结核治疗结束后监测复发情况。

7.2 结核病治疗的目的和原则是什么？

不论是否患有糖尿病，抗结核病治疗的目的是：

- 治愈患者，恢复生活质量和生产力
- 防止结核病或结核病后遗症导致的死亡
- 防止结核病的复发
- 减少结核分枝杆菌向他人传播
- 防止耐药结核病的产生和传播

7.3 药物敏感结核病

药物敏感结核病被定义为对核心一线抗结核药物敏感的结核病。在全球范围内诊断出的结核病患者中，约 95% 为药物敏感结核病。

核心一线抗结核药物有哪些？它们的使用原则是什么？

目前正在使用的核心一线抗结核药物有四种（即异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇）。异烟肼是最有效的杀菌药物，可以在化疗的最初几天内杀死大部分细菌。利福平是另一种很有效的杀菌药物。利用这两种强有力的药物，大多数传染性肺结核患者在治疗两周后将不再具有传染性。利福平对半休眠结核分枝杆菌也具有活性，因此该药物是一种很好的灭菌剂，可以有效防止疾病复发。吡嗪酰胺是另一种重要的杀菌药物，可以杀死细胞和巨噬细胞内受酸性介质保护良好的结核分枝杆菌。吡嗪酰胺在最初两个月非常有效，但延长使用的益处有限。因此，治疗强化期结束后不会继续使用该药物。乙胺丁醇主要用于防止其它三种一线药物出现耐药。

结核病的治疗疗程通常包括强化期（旨在杀死生长活跃和半休眠的结核分枝杆菌）和继续期（旨在消灭残留的结核分枝杆菌）。强化期使用四种基本一线药物（即利福平、异烟肼、吡嗪酰胺和乙胺丁醇）。在继续期开始时，菌量较少，耐药突变株被选择出来的可能性较小，因此方案仅包括利福平和异烟肼。

面向糖尿病合并药物敏感结核患者的标化抗结核治疗方案是什么？如何实施？

新结核病患者：六个月含利福平治疗方案（2HRZE/4HR）是推荐用于治疗新发药物敏感结核病或推测为药物敏感结核病（无药敏证据支撑）的方案。最初 2 个月的强化期包括异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇。接下来 4 个月的继续期只使用两种药物，通常是异烟肼和利福平，最好采用直接面视督导下治疗（DOT）。

既往治疗结核病患者：根据药敏检测结果（所有患者都应进行药敏检测），如果没有书面药敏结果证明患者出现耐药，可重复标准化的六个月含利福平治疗方案（2HRZE/4HR）。

其它类型结核病患者：考虑到致残和死亡的严重风险，一些专家建议对结核性脑膜炎给予9到12个月的治疗方案。因为很难评估治疗骨骼和关节结核病的疗效，他们还建议对这类患者给予9个月的治疗方案。建议对结核性脑膜炎和结核性心包炎患者给予辅助皮质类固醇治疗；在这些情况下，需要更频繁地监测血糖情况，因为类固醇药物会对葡萄糖代谢产生有害影响。

艾滋病合并结核病（TB/HIV）双感患者：抗结核病治疗方案相似，不过有些专家建议将疗程延长到9到12个月。如果辅以皮质类固醇药物来预防或控制患糖尿病的TB/HIV双感患者出现结核病相关免疫重建炎症综合征（IRIS），则需要更频繁的监测血糖情况。

剂量：核心抗结核药物及其根据体重推荐的剂量见表7.1。

表 7.1：成人糖尿病患者的一线抗结核药物推荐剂量

| 药物 | 缩写 | 每日推荐剂量 | |
|------|----|-------------|---------|
| | | 剂量（范围）mg/kg | 最大剂量 mg |
| 异烟肼 | H | 5 (4-6) | 300 |
| 利福平 | R | 10 (8-12) | 600 |
| 吡嗪酰胺 | Z | 25 (20-30) | - |
| 乙胺丁醇 | E | 15 (15-20) | - |

尽管一些国家的结核病规划（NTP）治疗指南建议在抗结核治疗继续期给予每周3次隔日服药的方案，但这样的做法使结核病患者（无论是否罹患糖尿病）暴露在利福平获得耐药的风险中。因此，建议在抗结核病治疗全程（强化期和继续期）采用每日给方案。

通过体重范围和固定剂量复方制剂（FDCs）进行剂量标准化：

为了药品的采购、分发和服用管理上的方便，每日剂量通常按照3个体重范围进行标准化，分别为30–39公斤、40–54公斤和55公斤以上，这与“全球药品采购机制”（Global Drug Facility）患者治疗包（patient kits）一致。

由于采用固定剂量复方制剂可以减少抗结核药物耐药的产生；减少处方错误；增进患者服药依从性，因此比起服用单独的抗结核药物，服用抗结核药物FDC制剂更值得推荐。表7.2介绍了如何根据体重级别开具固定剂量复合剂处方。

表 7.2: 根据成人药物敏感结核病患者的体重范围和 FDC 成分来决定每日服用

FDC 的片数

| 治疗月份 | 药物 | 每日服用固定剂量复合剂片数 | | |
|-----------|--|---------------|---------|--------|
| | | 30-39kg | 40-55kg | > 55kg |
| 1-2 个月强化期 | HRZE(R150mg, H75mg, Z400 mg, E275 mg) 复方制剂药片 | 2 | 3 | 4 |
| 3-6 个月继续期 | HR(R150mg, H75mg) 复合制剂药片 | 2 | 3 | 4 |

H = 异烟肼；R = 利福平；Z = 吡嗪酰胺；E = 乙胺丁醇

患者治疗包（Patient treatment kits）：许多国家结核病防治规划（NTP）使用患者治疗包。每个治疗包都包含一个患者完成整个疗程所需的全部药品，因此可以确保患者在整个治疗过程中都能获得药物。该治疗包为医护人员提供一个容器，内含全部必需的药品，这些药品具有足够的效力和数量。

服药督导与直接面视督导下治疗（DOT）：

在启动治疗时，应向所有患者提供有关结核病的健康教育并告知保持治疗依从性的重要性。不论是固定剂量复合剂还是治疗包形式，强化期和继续期的服药都应采用直接面视督导下治疗（DOT），即有人直视下服药和督导患者，

确保其确实服用药物。

推荐采用社区或家庭成员直接面视督导下治疗，而不是医疗机构管理直接面视督导下治疗。在此基础上，由训练有素的社区志愿者 / 社区工作人员或正式的医护人员实施直接面视督导下治疗，而不是交给家庭成员自己。在具备视频通信技术且可由医护人员和患者应用的地区，视频面视督导下治疗（VOT）可以代替直接面视督导下治疗（DOT）。

注：新患者被推测患有药物敏感结核病，但以下两种情况例外：

- a) 已知新发结核病患者中异烟肼耐药高流行率的地区，可从过去开展的耐药流行率调查中获得这些信息。在这种情况下，异烟肼、利福平、乙胺丁醇（HRE）方案可以在抗结核治疗继续期取代异烟肼、利福平（HR）方案。
- b) 患者已知密切接触者中有确诊的耐药结核病患者。这类患者很可能会与密切接触的耐药结核病患者具有相似的结核病耐药谱。治疗前应开展药物敏感试验（DST，此后“药敏试验”），患者的初步治疗方案的制定可以参考此前密切接触耐药结核病人的耐药谱，直到患者自己的药敏试验结果出来后，可以再相应对治疗方案进行调整。

患有结核病的糖尿病患者在哪里接受治疗？

结核病伴糖尿病患者至少最初 2 周抗结核病治疗应在结核病门诊接受全面管理，若有可能，整个强化期（8 周）都应该在结核病门诊接受抗结核治疗。在此之前，患者最好不要到糖尿病门诊就诊，糖尿病治疗应在结核病门诊进行。如果高血糖难以控制，则结核病门诊必须就患者的病情咨询糖尿病专科医生。抗结核病治疗继续期应当在结核病门诊接受督导直至疗末，若患者在这个阶段不再具有传染性，且其它情况允许，可以到糖尿病门诊接受糖尿病治疗。

如何在治疗药物敏感结核病期间对糖尿病患者进行监测？

一个建立在严谨的病例登记和报告基础上的监测和评价系统，对于评估抗

结核病治疗的疗效和结核病防治规划（NTP）的绩效至关重要。

每个月都要监测患者的体重。虽然有时建议在体重发生变化时调整剂量，但在规划门诊治疗的情形下，这种情况很少发生，因为患者从登记时就开始服用固定剂量复方制剂和患者治疗包的药物，此剂量是由治疗前体重所决定的。

需要及时发现和妥善处理治疗中出现的不良反应。对于细菌学确诊的肺结核患者（涂阳、培阳或经世界卫生组织批准的快速诊断检测所确诊的，如 Xpert MTB/RIF），需要在抗结核治疗的第2个月、第5个月和第6个月时开展抗酸杆菌痰涂片（AFB-Smear）检查。对于其它类型的结核病患者，临床监测对治疗的反应是评估治疗疗效的常规办法。用胸片来进行常规的疗效监测既浪费资源也没有必要。但胸片在6个月抗结核疗程结束时可能会有帮助，尤其是对于涂阴肺结核患者。

不良反应的监测和记录：

大多数结核病患者直到完成治疗也不会出现任何明显的药物不良反应。然而，少数患者确实会出现不良反应，需要接受临床监测。没有必要开展常规的实验室检验监测。医护人员必须向患者宣教如何识别不良反应出现时的症状和/或体征，敦促患者出现这些症状和/或体征时及时报告。

四种一线抗结核药物的主要不良反应见表7.3，其中一些不良反应会由于糖尿病或糖尿病药物而加重（见下文）。

表 7.3：4 种核心抗结核药物最常见的不良反应，以及它们与糖尿病的关系和推荐的处理方法

| 药物 | 不良反应 | 与糖尿病相关的影响 | 处理方法 |
|------|--------|---------------------|------------------------|
| 异烟肼 | 周围神经病变 | 糖尿病可能会使不良反应恶化 | 给予维生素 B6 |
| | 肝炎 | | 停用所有药物 |
| 利福平 | 胃肠道反应 | 二甲双胍可能会使不良反应恶化 | 对症治疗 |
| | 肝炎 | | 停用所有药物 |
| | 红色尿 | | 继续用 |
| 吡嗪酰胺 | 关节痛 | 关节痛和肝毒性可能在糖尿病患者中更常见 | 阿司匹林或非甾体类固醇类抗炎药（NSAID） |
| | 肝炎 | | 停用所有药物 |
| 乙胺丁醇 | 球后视神经炎 | 糖尿病视网膜病变可能会使不良反应恶化 | 停用所有药物 |

NSAID = 非甾体类固醇类抗炎药

新肺结核患者痰涂片镜检监测：

众所周知，糖尿病是抗结核治疗中痰涂片在 2 月末或 5-6 月末延迟阴转的危险因素。具体原因包括：i) 疾病本身具有一定程度的免疫抑制；ii) 患者治疗依从性差；iii) 药物吸收不良，例如呕吐造成药物吸收不良；iv) 抗结核药物剂量低于推荐范围，特别是患者超重甚至肥胖时；v) 病情缓解较慢，因为患者存在广泛的空洞和最初载菌量较重；vi) 患者可能患有耐药结核病，导致一线抗结核药物治疗无效。其它与糖尿病无关的原因包括抗结核药物质量差、显微镜下仍可见无活性的分枝杆菌（non-viable bacteria）。

治疗 2 月末涂阳：

采取措施：

结核病防治规划必须首先核实：治疗前是否采用世界卫生组织批准的快速诊断检测（如 Xpert MTB/RIF）或线性探针分析对患者开展了药敏试验评估。

如果开展了药敏试验，并且确诊患者为药物敏感结核病，则必须仔细审查

患者获得了应有的支持和督导服药的质量，如果质量不理想，必须采取相应的措施。患者在疗程为期2个月的强化期治疗结束后转入HR方案的继续期，不过在治疗3月末需再次开展痰涂片镜检。如果痰涂片结果在3月末仍然为阳性，则开展痰培养（Culture）和药敏试验。这一步旨在及时的检测患者是否存在耐药结核病，而不用等到第5个月才修改治疗方案。

如果在治疗前没有开展药敏试验评估，则需要开展世界卫生组织批准的快速诊断检测（Xpert MTB/RIF 或线性探针分析），以确定是否存在利福平耐药结核病（RR-TB）或耐多药结核病（MDR-TB）。如果发现患者存在利福平耐药结核病或耐多药结核病，则患者治疗会更改为耐多药结核病治疗方案。如果没有证据表明存在利福平耐药结核病或耐多药结核病，则继续实施上述治疗方案。

治疗5月末或6月末为涂阳：

如果痰涂片在5月末或6月末为阳性，则患者抗结核治疗失败。

采取措施：

采集痰标本开展培养和药敏试验，原结核治疗卡封档（治疗转归 = 失败），启用新的治疗卡（患者登记为“失败后治疗”）。通过快速分子药敏试验（如线性探针分析或Xpert MTB/RIF），可以在1到2天内确诊或排除耐多药结核病，从而利用药敏试验结果指导后续治疗方案的制定。

标准化药物敏感性结核病治疗转归的登记和报告

在每个患者治疗疗程结束时，根据标准化转归定义（见表7.4）将治疗转归记录在治疗卡和结核病登记簿上。如果患者被宣布治愈或完成治疗，则视为治疗成功，患者会被转回糖尿病门诊接受糖尿病的进一步血糖管控。

表 7.4：药物敏感性结核病患者治疗转归的定义

| 转归 | 定义 |
|------|---|
| 治愈 | 治疗开始时经细菌学确诊患有结核病的肺结核患者在治疗最后 1 个月及之前至少 1 次为涂阴或培阴。 |
| 完成治疗 | 结核病患者完成治疗，没有证据证明治疗失败，但也没有记录显示痰涂片或培养结果在治疗最后 1 个月及之前至少 1 次为阴性，这可能是因为没有做痰检，也可能是因为无法得到痰检结果。 |
| 治疗失败 | 结核患者的痰涂片或培养在抗结核治疗 5 月末或之后仍呈阳性。 |
| 死亡 | 结核病患者在启动治疗前或在治疗过程中因任何原因死亡。 |
| 丢失 | 结核病患者未启动治疗或治疗中中断连续 2 个月以上。 |
| 未评估 | 结核患者的治疗转归不详。这包括“转出”到另一个治疗单位的患者，以及报告单位不知道治疗转归的患者。 |
| 治疗成功 | 治愈和完成治疗患者的总和。 |

患者在任何时候被确诊存在利福平耐药结核病或耐多药结核病，患者都应当开始接受合理的二线药物方案治疗。在计算治疗转归时，这些患者被排除在主要结核病队列之外（见下文），仅包括在二线药方案结核病治疗队列分析中。如果二线抗结核药物不可及，则将患者保留在主要结核病队列中，该患者的治疗转归为表 7.4 列出的治疗转归之一。

在结核病防治规划中，特定时间段（通常每 3 个月）诊断和登记的一组患者被称为“季度队列”。通常是在最后 1 名患者被判定完成治疗后大约 3 个月，按照这个队列评估治疗转归。治疗转归的队列分析是评估地方级、地市级、省级和国家级结核病防治规划功效的关键管理工具。

对于糖尿病合并结核病患者，这类防治规划评估尤其重要，因为这有助于评估在规划抗结核治疗中出现不良的结核病转归的原因，是由于糖尿病合并结核病造成的，还是由于死亡、失败或过多的其它原因造成的。

管理患有药物敏感结核病的糖尿病患者时有何特别注意事项？

对于糖尿病合并结核病患者来说，关于最佳结核病治疗策略仍然存在不确定性，表 7.5 突出强调一些关键问题。

表 7.5：糖尿病合并结核病患者治疗和护理中的注意事项

| 问题 | 干预措施 | 注意事项 |
|----------------------|--|--|
| 结核病治疗疗程 | 目前新发药物敏感结核病的 6 个月治疗方案：利福平和异烟肼服用 6 个月，而前两个月与吡嗪酰胺和乙胺丁醇联合使用。 | 更高的治疗失败率和结核病复发率表明需要考虑延长治疗疗程：这应当通过临床试验来验证。 治疗失败和结核病复发 / 再出现几率增加的原因尚不清楚，可能包括：更重的结核病病情、糖尿病引起的免疫反应改变、抗结核药物浓度降低等。这些原因还需要进一步的研究。 |
| 药物相互作用，导致糖尿病治疗药物浓度降低 | 利福平会增加所有口服磺脲类衍生物的肝脏代谢，从而降低其血药浓度，使剂量调整变得困难。 对利福平与新型糖尿病药物的相互作用知之甚少。 | 胰岛素和二甲双胍基本不受利福平的影响，如果需要对糖尿病进行药物治疗，应首先考虑这两种药物。 可能需要根据体重调整抗结核药物的剂量，尽管这在结核病防治规划实践中很难实现。 |
| 药物之间的毒性 | 异烟肼和糖尿病 乙胺丁醇和糖尿病 二甲双胍和抗结核药物 | 异烟肼和糖尿病引起的周围神经病变。自抗结核治疗开始就加用辅助维生素 B6 来抵消异烟肼的影响。 乙胺丁醇引起的视神经病变和糖尿病引起的视网膜病变。 二甲双胍和抗结核药物引起的胃肠道毒性。二甲双胍很少会引起乳酸酸中毒，如果结核病患者在治疗中病情恶化，需要考虑和诊断是否出现乳酸酸中毒——措施是停止服用二甲双胍。 |
| 药物治疗依从性 | 这两种疾病的症状、用药种类多和药物副作用都会给患者服药依从性带来不利影响。 | 合理的患者宣教，使用抗结核固定剂量复方制剂，直接面视督导下治疗（DOT）等。 |

| | | |
|----------|--|-------------------|
| 糖皮质激素的使用 | 用糖皮质激素辅助治疗结核性脑膜炎、结核性心包炎或 TB/HIV 相关免疫重建炎症综合征（IRIS）的可导致或加重高血糖。 | 更频繁的血糖监测和合理的治疗调整。 |
|----------|--|-------------------|

7.4 耐药结核病

如何治疗糖尿病患者的耐药结核病？

读者可以参考近期出版的国际防痨和肺部疾病联合会（The Union）“耐药结核病现场应用指南”和世界卫生组织（WHO）的“耐多药结核病（和广泛耐药结核病）管理指南”，以及下文对关键药物和概念的简要介绍。鉴于需要专门指南，应根据国家结核病防治规划指南中耐药结核病系统管理部分对耐多药结核病和广泛耐药结核病患者进行治疗管理。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。世界卫生组织于 2018 年 8 月更改了关于长疗程和短疗程耐多药结核病治疗方案的建议，以及关于治疗耐多药结核病的二线药物分组的建议，完整的指南将稍后出台。

长疗程的耐多药结核病治疗方案：

治疗药物被重新分组为 3 类，并根据最新有效性和安全性证据进行排序。长疗程的耐多药结核病治疗方案通常持续 18 到 20 个月，既可以标准化，也可以个体化。这些治疗方案通常包括至少 5 种被认为有效的药物。治疗药物分 3 组列在表 7.6 中。应当优先考虑 A 组药物，酌情添加 B 组药物，而 C 组药物旨在完善治疗方案，可在无法使用 A 组或 B 组中的某些药物时使用 C 组药物。

注意：不再推荐使用卡那霉素和卷曲霉素，一般不鼓励使用注射剂。

表 7.6: 建议用于治疗耐多药结核病的药物

| 药物分组 | 药物名称 | 缩写 |
|---|---------------|---------|
| A 组: 纳入全部三种药物 (除非不能使用) | 左氧氟沙星 或 | Lfx |
| | 莫西沙星 | Mfx |
| | 贝达喹啉 | Bdq |
| | 利奈唑胺 | Lzd |
| B 组: 添加这两种药物 (除非不能使用) | 氯法齐明 | Cfz |
| | 环丝氨酸 或 | Cs |
| | 特立齐酮 | Trd |
| C 组: 补充完善治疗方案, 当 A 组和 B 组中某些药物不能使用时使用 C 组药物 | 乙胺丁醇 | E |
| | 德拉马尼 | Dlm |
| | 吡嗪酰胺 | Z |
| | 亚胺培南 - 西司他丁 或 | Ipm-Cln |
| | 美罗培南 | Mpm |
| | 阿米卡星 | Am |
| | (或链霉素) | (S) |
| | 乙硫异烟胺 或 | Eto |
| | 丙硫异烟胺 | Pto |
| 对氨基水杨酸 | PAS | |

短疗程的耐多药结核病治疗方案:

对于没有接受过二线药物治疗, 氟喹诺酮类药物和二线注射药物耐药被排除或认为不太可能的耐多药结核病患者, 可以采用 9 到 12 个月短疗程的耐多药结核病治疗方案, 而不是疗程较长的常规治疗方案。用贝达喹啉或其它口服药物替代注射药物的短疗程耐多药结核病治疗方案构成如下 (目前缺乏足够的证据支持该方案的效性):

强化期 4-6 个月: Am-Mfx-Pto(Eto)-Cfz-Z-E-H 高剂量

继续期 5 个月: Mfx-Cfz-Z-E

总体原则:

耐多药结核病患者治疗应当主要采用以患者为中心的门诊治疗, 而不是

住院治疗。对于耐多药结核病 / 利福平耐药结核病患者，我们建议（在可行的情况下）采用线性探针分析技术检测二线抗结核药物耐药，因为这将有助于找出可能受益于短疗程耐多药结核病治疗方案的患者。

如何监测耐多药结核病 / 利福平耐药结核病的治疗？

总体原则：治疗期间的密切监测很有必要。必须每月测量 1 次患者的体重。痰涂片和培养应每月开展 1 次，直到涂片和培养结果阴转——阴转的定义为间隔 30 天连续 2 次涂片和培养结果都为阴性。阴转后，每月开展 1 次痰涂片检查，每季度开展 1 次痰培养，直至成功完成治疗。

不良反应：二线抗结核药物的不良反应比一线抗结核药物更多。

因此，主动的抗结核药物安全性监测和管理（aDSM）对所有患者都至关重要，因为即使在资源匮乏地区，只要及早发现，不良反应也可以得到有效处理。糖尿病或糖尿病药物可能会导致某些不良反应恶化。例如，糖尿病可能会使氨基糖甙类药物毒性增加。利奈唑胺引发的神经病变在糖尿病患者中更常见，而氟喹诺酮类药物在糖尿病患者中可能会增加毒性。请参阅国家耐多药结核病防治指南和国际防痨和肺部疾病联合会（The Union）“耐药结核病现场应用指南”，以获得更多信息。

标准化耐多药结核病治疗转归的登记和报告：

标准化治疗转归的定义如表 7.7 所示。

同药物敏感结核病一样，耐多药结核病的治疗转归通过季度队列进行评估。通常这一评估在最后 1 名患者完成治疗后 3 个月进行。

表 7.7: 利福平耐药结核病 / 耐多药结核病 / 广泛耐药结核病患者的治疗转归定义

| 转归 | 采用长疗程治疗方案患者定义 (世界卫生组织 2013) | 采用短疗程治疗方案患者定义 (The Union 2018) |
|------|--|--|
| 治愈 | 完成国家规划推荐治疗方案的患者, 且没有证据证明治疗失败和在强化期结束后连续 3 次以上间隔至少 30 天的痰培养阴性 | 没有证据证明治疗失败且完成治疗的患者和在抗结核治疗继续期连续 2 次间隔至少 30 天的痰培养阴性 |
| 完成治疗 | 完成国家规划推荐治疗方案的患者但没有在强化期结束后连续 3 次以上间隔至少 30 天的痰培养阴性的记录 | 没有证据证明治疗失败且完成治疗的患者但没有记录显示在抗结核治疗继续期连续 2 次间隔至少 30 天的痰培养阴性 |
| 治疗失败 | <p>由于以下原因患者的治疗被终止或患者治疗方案中有 2 种药物需要被永久的替换:</p> <p>a) 在抗结核治疗强化期结束之前未出现 2 次连续的痰培养阴转, 或</p> <p>b) 在强化期实现痰培养阴转后, 在抗结核治疗继续期出现 2 次连续的痰培养复阳, 或</p> <p>c) 新增的对氟喹诺酮类或二线注射药物获得性的耐药药敏证据, 或</p> <p>d) 药物副反应</p> | <p>—患者在接受 ≥ 6 个月抗耐多药结核病治疗后出现 1 次痰培养阳性 (除这种情况以外: 这一单独的阳性痰培养结果但在此后又有 ≥ 1 次培养, 并且此后 ≥ 2 次的痰培养均为阴性结果) 或;</p> <p>—患者在最初痰培养阴转后, 在接受 ≥ 6 个月抗耐多药结核病治疗后出现连续 2 次至少间隔 30 天的培养阳性或;</p> <p>—患者在接受 ≥ 6 个月抗耐多药结核病治疗后出现 2 次连续的菌量 $\geq 2+$ 的痰涂片阳性结果, 同时临床症状没有改善 (在痰培养开展条件受限地区) 或;</p> <p>—有新的对氟喹诺酮类或二线注射药物获得性耐药药敏证据的患者或;</p> <p>—由于药物副反应患者的治疗被终止或患者的治疗方案中有 2 种药物需要被永久的修改 (在方案中加入 2 种新药视为失败; 而撤掉 2 种原方案药物则不是失败)。</p> |
| 死亡 | 在治疗期间, 患者任何原因死亡 | 在治疗期间, 患者任何原因死亡 |

| | | |
|------|--|---|
| 丢失 | 患者的抗耐多药结核病治疗被连续中断2个月或2个月以上。 | 患者的抗耐多药结核病治疗被连续中断2个月或2个月以上。 |
| 未评估 | 没有清楚的治疗转归的患者。这包括被“转出”到另一个治疗单位的患者和报告的治疗单位无法获知患者的治疗转归。 | 没有清楚的治疗转归的患者。这包括被“转出”到另一个治疗单位的患者且患者的治疗转归无从获悉。 |
| 治疗成功 | 治愈和完成治疗患者的总和 | 治愈和完成治疗患者的总和 |

8 登记、报告和队列分析

8.1 概述

应由防治机构利用治疗卡、登记簿和在有条件的情况下，使用电子病历系统进行结核病 / 糖尿病双向筛查的记录开展病例登记、报告和季度队列分析。需要书面记录的两项最基本指标是每种疾病筛查的人数（%）和确诊的人数（%）。

8.2 对接受结核病和糖尿病双向筛查的患者开展了哪些登记、报告和队列分析？

在结核病患者中筛查糖尿病：

高效结核病防治规划的基础是标准化监测和评估系统，该系统按季度报告登记接受抗结核病治疗的患者数、结核患者的登记分类、1年前登记患者的治疗转归。因此，在这个系统中搭建一个针对从结核病患者中筛查糖尿病的监测和评估框架相对容易，类似于当前在结核病登记系统中设置的关于 HIV 筛查的指征和抗逆转录病毒疗法（ART）开展情况的记录。

在糖尿病患者中筛查结核病：

记录糖尿病患者的结核病筛查结果的难度要大得多，这主要是因为全球范围内还没有针对慢性非传染性疾病（NCD）患者建立的标准化患者记录和队列报告系统。

8.3 如何登记和报告结核病患者的糖尿病筛查?

登记:

对于登记的每名结核病患者，结核病防治规划至少需要登记以下信息：

- 患者是否接受了糖尿病筛查
- 患者是否被诊断为糖尿病

可以在治疗卡和结核病患者登记簿中记录上述信息。印度在 2012 年出台了对所有结核病患者开展糖尿病筛查的政策。附件中的图 1 和图 2 显示在印度上述信息是如何被整合到结核病治疗卡和结核病患者登记簿中。

报告和队列分析:

关于病例发现的季度报告可以包括以下信息：

- 本季度登记的结核病患者人数
- 接受糖尿病筛查的人数
- 诊断患有糖尿病的人数

表 8.1 是一个示例。

表 8.1：结核病患者接受糖尿病筛查的季度队列报告

| 本季度测量的参数 | 人数 |
|-------------------------|----|
| 登记的结核病患者人数 | |
| 接受糖尿病筛查的人数 ^a | |
| 诊断为糖尿病的人数 ^b | |

^a 接受糖尿病筛查的人数包括：

i) 所有被问及既往糖尿病诊断的患者；

ii) 在既往没有接受过糖尿病诊断的患者中，所有在结核病门诊接受血液检测以确定是否存在新糖尿病的患者。

^b 诊断为糖尿病的人数包括：

- i) 所有既往诊断为糖尿病的患者；
- ii) 所有在结核病门诊通过筛查新诊断为糖尿病的患者。

8.4 如何登记和报告糖尿病患者的结核病筛查？

**糖尿病门诊登记且接受结核病主动病例发现的新糖尿病患者
登记：**

在结核病高负担国家，建议对新发现的糖尿病患者主动开展结核病筛查。
对于登记的每名新糖尿病患者，糖尿病门诊应登记以下信息：

- 患者是否接受了结核病筛查（结核病可疑者）
- 患者是否被诊断为结核病（确诊的结核病患者）

这些信息可以登记于病例档案、治疗卡、糖尿病登记簿或如果有条件，电子病历系统。

报告和队列分析：

糖尿病门诊可以按季度报告新病例发现情况，包括以下信息：

- 本季度诊断为糖尿病的新患者人数
- 接受结核病筛查的人数（结核病可疑者人数）
- 诊断为结核病的人数（确诊结核病患者人数）

表 8.2 是一个示例。

表 8.2：糖尿病患者接受结核病筛查的季度队列报告

| 本季度记录的参数 | 人数 |
|---------------------------------|----|
| 登记为糖尿病的新患者人数 | |
| 接受结核病筛查的人数（结核病可疑者） ^a | |
| 诊断为结核病的人数（确诊结核病患者） ^b | |

^a 接受结核病筛查 / 调查的人数包括：

i) 所有的在本季度糖尿病门诊转诊到结核病防治单位接受结核病筛查和调查的患者；

ii) 所有的在本季度其它机构转诊到结核病防治单位接受结核病筛查和调查的患者。

^b 诊断为结核病的人数包括：

a) 所有在本季度糖尿病门诊转诊到结核病防治单位的患者中，确诊的结核病患者；

b) 所有在本季度其它机构转诊到结核病防治机构的患者中，确诊的结核病患者。

对已经接受糖尿病治疗的患者进行结核病被动病例发现

应当仅记录本季度已经接受糖尿病治疗且经过结核病筛查后被确诊为结核病的糖尿病患者的人数。

9 糖尿病门诊的结核病感染控制和预防

9.1 概述

针对所有类型医疗卫生机构推荐的预防院内获得性感染的通用原则都应适用于糖尿病门诊。需要实施空气传播感染控制的标准程序，以防止结核病可疑者或确诊的结核病患者将结核分枝杆菌传播给门诊的其他糖尿病患者和医护人员。这些标准程序主要包括管理控制措施、环境控制措施和个人防护措施。

9.2 糖尿病门诊的结核病感染控制和预防的目的是什么？

糖尿病门诊的结核感染控制旨在防止糖尿病合并结核病患者排出的飞沫中所含的结核分枝杆菌（药物敏感或耐药的菌株）传播给未患结核病的糖尿病患者、医护人员、家庭成员、访客或到糖尿病门诊中的其他人。

9.3 什么是空气传播？如何预防？

结核分枝杆菌是通过传染性结核病患者在咳嗽、打喷嚏、谈话、吐痰和唱歌时排放到空气中的飞沫颗粒（直径小于 5 μm 的传染性呼吸道飞沫）进行传播。飞沫颗粒可以长时间悬浮在空气中。一次咳嗽可产生 3000 个飞沫颗粒。阳光直射能在五分钟内杀死飞沫颗粒中的结核分枝杆菌，但它们能在阴暗和通风不良的房间里长时间存活。这样的房间非常有利于让飞沫颗粒保持悬浮状态并被

其他人吸入。飞沫颗粒可避开支气管防御机制，穿透至末端肺泡，然后在末端肺泡内增殖和感染。结核分枝杆菌从活动性结核病患者传播到医疗卫生机构内的其他人被称为院内空气传播。空气传播可以通过实施管理控制措施、环境控制措施和个人防护措施预防和减少。

9.4 结核分枝杆菌是否会在糖尿病门诊发生空气传播？

答案很简单，我们不知道结核分枝杆菌会不会在糖尿病门诊发生空气传播，所以这也是一个重要的研究领域。然而，这种可能性很大。例如，墨西哥有 20% 的糖尿病合并再出现结核病患者再次感染了另一种不同的结核分枝杆菌菌株，而不是因前期抗结核治疗不彻底而导致原有菌株的活化。这种结核病的再出现可能是由于无意中接触了糖尿病门诊或其它地方未确诊的结核病患者而引起。对中国 10 家糖尿病门诊开展的快速评估发现，针对院内空气传播疾病的感染控制措施不够，提示糖尿病门诊可能是发生结核分枝杆菌暴露的场所。

9.5 什么是管理控制措施？

管理控制措施是一系列旨在减少糖尿病门诊的糖尿病患者和医护人员暴露于结核杆菌的风险政策措施。管理控制措施包括下列管理和工作实践：

1. 制定感染控制计划，指派一名负责监督感染控制措施实施情况的协调人。大型医疗卫生机构应当成立一个感染控制委员会来协调这些措施。
2. 确保医护人员接受空气传播感染控制方面的培训，以及了解他们在实施感染控制措施中的角色。特别是在医疗卫生机构结核分枝杆菌传播高风险区域，如住院病房、结核病病房和门诊以及糖尿病门诊，这一点尤为重要。

3. 确保对所有到医疗卫生机构就诊的患者（包括糖尿病患者）进行关于“咳嗽礼仪”的健康宣教。这对于咳嗽患者尤为重要。应建议咳嗽患者在咳嗽或打喷嚏时用手帕或纸巾捂住口鼻，并在咳嗽时转过头去，避免面对其他患者或医护人员咳嗽。如果有外科口罩，应当给咳嗽患者分发使用。
4. 迅速发现正在咳嗽的糖尿病患者，并将他们转移到远离其他患者的单独候诊区域。应优先采集这些患者的痰标本并进一步检查，以便迅速启动相关的治疗，尽量减少患者待在门诊的时间。
5. 通过尽早让咳嗽的糖尿病患者出院或完全避免让这样的患者与其他患者住在一起，尽可能降低院内感染的风险，这样的做法对于二级和三级医疗卫生机构特别有意义。当住院无法避免时，应当把咳嗽患者安排在一个单独的房间内。如果做不到这一点，务必要注意咳嗽礼仪宣教和保持病房良好通风（见下文）。
6. 对结核病传播的可能性保持警惕，确保将咳嗽长达2到3周的糖尿病患者转诊到结核病门诊接受进一步检查。对于被诊断为结核病的糖尿病患者来说，结核病治疗是当务之急，因为尽早接受抗结核病治疗可以迅速消除结核病患者的传染性。
7. （基于质量非常低的证据）我们建议糖尿病合并结核病患者应当至少在抗结核病治疗最初2周在结核病门诊接受治疗。如果可能的话，患者整个抗结核治疗强化期（8周）都应该在结核病门诊接受治疗。在此之前，患者不应该被转回糖尿病门诊。

9.6 什么是环境控制措施？

环境控制措施是通过自然或机械手段改善通风的恰当方法，也可以考虑在糖尿病门诊等医疗卫生机构内安装紫外线照射杀菌灯（UVGI）。

通风：自然通风和机械通风可以让新鲜空气进入医疗卫生机构内循环流动，

从而清除或稀释含结核分枝杆菌飞沫污染的空气。在资源有限地区，获得良好通风最简单和最便宜的方法是打开窗户或天窗进行自然通风，或者采用包括机械通风在内的混合方法进行通风。然而在寒冷的气候或季节，开窗通风可能行不通。但促进良好自然通风的主要障碍与气候无关，问题在于人们的通风意识不强。以前，医护人员认为糖尿病是一种非传染性疾病，不需要考虑适用于结核病门诊的感染控制措施。即使在温暖的季节，由于隐私和安全原因或空调设备原因，糖尿病门诊的大部分窗户仍然保持关闭状态。在这方面，需要指派专人确保窗户在门诊时间都处于打开状态。

机械通风一般通过安装窗式排风扇和其它排气通风措施实现。在隔离病房，这些措施用来引导空气流动方向，以稀释和清除污染的空气，或者产生负压。如果采用排风扇，必须保持气流方向从医护人员到患者再到户外，而不是相反的方向（即从患者到医护人员再到户外）。

紫外线照射杀菌（UVGI）：如果条件允许，通常在结核病门诊和其它医疗卫生机构采用紫外线照射杀菌。紫外线照射杀菌可以杀死空气传播飞沫颗粒中的结核分枝杆菌，以达到清洁空气的目的。如果糖尿病门诊很难实现有效通风，可以考虑采用紫外线照射杀菌。应在天花板附近放置紫外线照射设备，以照射房间上部的空气。紫外线照射杀菌适用于大多数气候条件，但湿度超过70%会降低其性能。由于糖尿病门诊内可能携带结核分枝杆菌的飞沫颗粒浓度不像结核病门诊那么高，因此可以只在夜间使用紫外线照射杀菌设备进行消杀，以避免让糖尿病患者和医护人员在白天暴露在紫外线环境中。如果使用紫外线照射杀菌设备，糖尿病门诊或医院管理人员必须指定专人来维护保养该设备，以使其正常运转。

9.7 什么是个人防护措施?

个人防护措施旨在防止吸入气溶胶化的飞沫颗粒。在管理控制措施和环境控制措施不足以保护医护人员和糖尿病患者免受结核分枝杆菌感染的情况下，个人防护措施是第三道防线。

个人防护设备：通常指外科口罩或 N95 口罩。外科口罩是纸质的，应由糖尿病患者以及结核病可疑者或确诊的结核病患者佩戴，以“阻隔咳嗽”，即防止他们将传染性飞沫颗粒扩散到空气中。外科口罩价格便宜，但社会对于佩戴外科口罩有时可能有歧见。外科口罩对暴露于咳嗽的人没有任何益处，不能保护佩戴者不吸入气溶胶化的飞沫颗粒。

医护人员广泛使用医疗专用口罩（N95 口罩）来防止吸入气溶胶化的飞沫颗粒。这些口罩价格昂贵，需要正确使用并紧密贴合面部才能发挥防护效果，而且在温暖潮湿的环境下佩戴不舒适。无太大必要在糖尿病门诊佩戴它们。

结核病预防性治疗：如果医护人员或糖尿病患者曾在糖尿病门诊接触过传染性结核病患者，是否需要接受结核病预防性治疗的问题就提出来了。务必要确定源头患者是药物敏感结核病还是耐药结核病，并寻求国家结核病防治规划的相关指导。

10 结核病和糖尿病联合防控

10.1 概述

正如艾滋病和结核病防控已经建立了协作机制一样，相同的协作机制也需要在糖尿病和结核病之间建立起来。统筹性、整合性、以患者为中心的服务有助于实现“一名患者 - 一名医护人员 - 一个卫生系统 - 两种(或两种以上)疾病”的理念。关键步骤是建立糖尿病和结核病联合协调机构，特别是在国家层面，协调机构负责制定国家规划、实施细则和督导流程。国家规划包括在国家层面进行指南和工具制定、资源调动、督导和评估、开展实施性研究、岗前和在岗培训、倡导宣传、交流和社会动员等。

10.2 为何需要联合防控？

在过去二、三十年间，结核病和艾滋病防治规划之间的有效协作帮助避免了服务体系之间的不必要冗余，而且有助于促进稀缺医疗卫生资源在良好协调下得到最佳利用。所以各国在 TB/HIV 双感患者的双向筛查、治疗、管理及其治疗转归方面有了很大改善。正是这一经验启发了糖尿病和结核病联合防控的理念，并将其关键要素复制到结核病和糖尿病联合防治管理当中。这些要素还可以进一步应用于结核病的其它危险因素，例如吸烟、营养不良、酒精依赖、药物滥用和其它相关共患的病症。

10.3 联合防控的目标是什么？

结核病和糖尿病联合防控的总体目标是减少糖尿病患者中的结核病负担和结核病患者中的糖尿病负担。这些服务的具体目标是：

- 通过消除潜在危险因素和社会因素，加强这两种疾病的初级预防。
- 确保从结核病患者中早期发现糖尿病和从糖尿病患者中早期发现结核病。
- 对糖尿病合并结核病患者启动抗结核治疗和糖尿病治疗，改善两种疾病的治疗转归。
- 加强结核病和糖尿病监测，包括治疗转归的队列分析。
- 实施有效的结核病（和其它空气传播病原体）感染防控措施，使医疗卫生服务“更安全”。
- 采取各种措施增强卫生系统，包括培训、支持性监督；在医疗卫生系统的各个层级收集、分析和利用常规结核病－糖尿病数据；有效的基本耗材和药品供应链管理；以及实施性研究等。

10.4 如何实现联合防控？

世界卫生组织与国际防痨和肺部疾病联合会的《结核病与糖尿病护理和控制协作框架》详细描述了联合防治的相关机制。

各国政府需要投入相应的领导力；展示政治意愿以确保相关防控活动的协调获得足够的支持。经费支持非常重要，根据国家战略规划，经费应当主要来自国内，必要时可以寻求国际上的经费支持。

第一个重要步骤是建立一个协调机构，以确保现有防治规划之间的有效协作。由于这些防治规划同时涵盖传染性疾病和非传染性疾病，协调机构还应考虑与其它常见伴发疾病的联合防控，如艾滋病、呼吸道疾病和营养不良。如果已经具备这样一个协调机构（如 HIV/TB 双感协调机构），则应将糖尿病和结核病协调防治活动纳入其服务范围。应在国家级、省级、地市级、县区级和/或地方级（考虑各国的具体因素）建立联合协调机制，联合协调机构的成员应当包括所有利益相关方的代表。

10.5 联合协调机构的职责有哪些？

联合协调的一个关键领域是制定糖尿病和结核病联合防控活动计划，将其纳入国家结核病和非传染性疾病防治战略规划中。国家级联合协调机构应负责拟订国家级联合计划，该计划需要包含以下内容：

- 制定国家级指南及其工具用于指导结核病和糖尿病的双向筛查，以及糖尿病合并结核病患者的管理和治疗。糖尿病和结核病护理和控制的现行通用指南可以作为一个框架，从而制定更符合国情和疫情背景的指导文件。这些指南应当综合全面，包括治理、标准设定和质量控制等事项。符合国情的指南必须考虑到：a) 公私合作关系；b) 结核病门诊与糖尿病门诊之间的转诊机制；c) 完成抗结核治疗后为糖尿病患者提供长期降糖治疗的机制。
- 资源调动，着眼于可靠的供应链管理，确保糖尿病和结核病患者管理过程中诊断耗材和药物的不间断供应，将这些耗材和药物免费提供给患者（通过防治规划经费支持或健康保险）。
- 督导和评估糖尿病和结核病联合防控活动。
- 促进实施性研究，产出本地化的证据，找出现行办法中可行与不可行的地方；检验创新想法，从而使社区层面的服务更趋合理化。
- 高等专业教育和入职后继续教育，包括培训材料的撰写。需要制定计

划，从而将这类培训的要素纳入医学、护理和辅助医学教育的课程内，以及纳入入职后继续教育培训计划和职业发展培训班中。

- 联合倡导宣传、交流和社会动员，满足个体患者和社区对糖尿病和结核病临床护理和预防的需求。有关结核病和糖尿病的基本知识也应纳入社区护理规划中。

省级、地市级、县区级和 / 或地方级协调机构需要确保将国家计划和国家指南分发给相关实施方和利益相关方，而且必须帮助糖尿病和结核病联合防控活动的现场实施、监督和督导。

10.6 糖尿病合并结核病联合防控如何起步？

过去十年的经验表明，在结核病患者中筛查糖尿病会相对容易。在糖尿病患者中筛查结核病则较困难，可以晚些时候再引入。

在医疗卫生机构中建立在结核病患者中筛查糖尿病的机制

防治规划管理人员和实施人员必须首先决定将在何种级别的卫生服务中对结核病患者开展糖尿病筛查，以及是在结核病门诊还是在医疗卫生机构其它工作区域实施糖尿病检测。这些决定将取决于所采用的糖尿病诊断检测方法（糖化血红蛋白 [HbA1c] 或随机血糖 [RBG]/ 空腹血糖 [FBG]）。他们还必须确保医务人员接受了专门的培训，有充足的耗材库存用于血糖检测，并且有用于登记和报告这些活动和结果的治疗卡和登记簿。门诊层面需要收集关键指标和数据，用于评估筛查方法的可行性，以及提供足够的信息帮助相关方了解糖尿病患病率。推荐在每个季度结束时审核数据和评估进展情况，必要时采取补救措施。表 10.1 所示的参数可以用来督导试点项目和评估每个阶段工作开展情况。该表还有助于门诊记录有关糖尿病严重程度的信息，可以按照严重程度对糖尿病进行分层，例如糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ 和 $< 8.0\%$ 、 8.0% 和 $< 10.0\%$ 、 $\geq 10.0\%$ ，或者按照空腹血糖的类似分层。

表 10.1：在结核病患者中筛查糖尿病的季度队列报告

| 治疗单位名称: | 年份: | 季度: |
|---------|---|-----|
| 字母代码 | 测量的参数 | 人数 |
| A | 登记的结核病患者人数 | |
| B | 已知患有糖尿病的人数 | |
| C | 筛查时不知道患有糖尿病的人数 (A-B) | |
| D | 在“C”中, 接受随机血糖筛查的人数 | |
| E | 在“D”中, 随机血糖 ≥ 6.1 mmol/l (≥ 110 mg/dl) 的人数 | |
| F | 在“E”中, 接受空腹血糖 (FBG) 或糖化血红蛋白 (HbA1c) 筛查的人数 | |
| G | 在“F”中, 新诊断为糖尿病的人数, 诊断标准为: 空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/l (≥ 126 mg/dl) 或糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ (≥ 48 mmol/mol) | |
| H | 糖尿病患者总人数 (B + G) | |
| I | 在“H”中, 被转诊到糖尿病诊疗机构的人数 | |
| J | 在“I”中, 实际到达糖尿病诊疗机构的人数 | |

确保完成抗结核病治疗的患者继续接受糖尿病护理

实现结核病 / 糖尿病两种疾病间高效及时转诊在诸多情况下尚面临很多挑战。公立医疗资源糖尿病护理能力通常有限。在没有糖尿病专科门诊的情况下, 可以指定糖尿病专科医生负责管理糖尿病患者。还可以采用转变任务或任务分担的方法, 同时考虑动员护理人员并培养糖尿病专科护士。需要建立相关机制, 以确保和衡量结核病门诊与糖尿病 / 非传染性疾病门诊之间患者的高效转诊, 以及找回未在规定时间内到达接收临床单位的患者。社区志愿者可以在加强患者转诊方面发挥作用。

在医疗卫生机构中建立在糖尿病患者中筛查结核病的机制

医疗卫生系统的基层通常不配备糖尿病门诊。糖尿病门诊大多建立于二级或三级专科 / 综合医院内。一旦达成对糖尿病患者开展结核病筛查的协议, 防治规划管理人员和实施人员必须确保大型医院的医护人员接受专门的培训, 建立能有效调查和诊断结核病的转诊机制, 同时建立能够及时、准确登记和报告

这些转诊、筛查活动和结果的系统。

筛查工作应遵循第一章和第五章介绍的指导内容。在建立用于评估筛查、调查和诊断是否正在开展的试点研究时，表 10.2 提供了一个模板，按季度报告表中的这些测量参数。此外，还可以记录关于结核病类型（细菌学确诊结核病或临床诊断结核病）的更多信息。

表 10.2：在糖尿病患者中筛查结核病的季度队列报告

| 治疗单位： | 年份： | 季度： |
|--------------------------|-----|-----|
| 测量的参数 | | 人数 |
| 新糖尿病患者： | | |
| 本季度登记的新糖尿病患者 | | |
| 接受结核病筛查的新糖尿病患者 | | |
| 确定为“推测结核病”的新糖尿病患者 | | |
| 转诊到结核病门诊进行结核病调查的新糖尿病患者 | | |
| 诊断并登记为“活动性结核病”的新糖尿病患者 | | |
| 已知糖尿病患者： | | |
| 本季度发现的已知糖尿病患者 | | |
| 诊断并登记为“活动性结核病”的已知糖尿病患者 | | |
| 诊断并登记为“活动性结核病”的糖尿病患者总人数： | | |

10.7 如何督导和评估联合防控活动?

督导和评估为定期评价联合防控活动的质量、效能、覆盖面和实施情况提供了有效途径。一旦开始实施联合防控活动，需要考虑决定扩大规模、国家级和其它各级督导和评估活动所需的信息详细程度、报告的频率（如每季）以及向什么机构发送报告等。第八章讨论和介绍了登记和报告框架。

11 扩展阅读

11.1 相关书籍和文件（按时间顺序排列）

World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Summary of Technical Report and Recommendations. Geneva, Switzerland: WHO 2006.

World Health Organization. Treatment of Tuberculosis Guidelines, Fourth Edition. Geneva, Switzerland. WHO 2009. WHO/HTM/TB/2009.420.

World Health Organization and The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Collaborative Framework for Care and Control of Tuberculosis and Diabetes. Geneva, Switzerland: WHO, 2011. WHO/HTM/TB/2011.15.

World Health Organization. 2011 Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: WHO 2011. HO/NMH/CHP/CPM/11.1.

World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 Update. Geneva, Switzerland. WHO 2016, WHO/HTM/TB/2016.04.

World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva, Switzerland. WHO 2017. WHO/HTM/TB/2017.23.

World Health Organization. Treatment of Tuberculosis. Guidelines for treatment of drug- susceptible tuberculosis and patient care. 2017 update. Geneva, Switzerland. WHO, 2017. WHO/HTM/TB/2017.05.

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Eighth Edition, 2017 American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2017;40 (Supplement 1): S11-S24.

World Health Organization. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). August 2018. WHO/CDS/TB/2018.18.

Piubello A, Ait-Khaled N, Caminero JA, Chiang C-Y, Dlodlo RA, Fujiwara PI, Heldal E, Koura KG, Monedero I, Roggi A, Schwoebel V, Souleymane B, Trébucq

A, Van Deun A. Field guide for the management of drug-resistant tuberculosis. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2018.

11.2 相关科研论文和综述文献（按时间顺序排列）

Jeon CY & Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Medicine* 2008; 5: e152.

Baker MA, Harries AD, Jeon CY, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med* 2011; 9: 81.

Lin Y, Li L, Mi F, et al. Screening of patients with diabetes mellitus for tuberculosis in China. *Trop Med Int Health* 2012; 17: 1302 - 1308.

Li L, Lin Y, Mi F, et al. Screening of patients with tuberculosis for diabetes mellitus. *Trop Med Int Health* 2012; 17: 1294 - 1301.

India Diabetes Mellitus-Tuberculosis Study Group. Screening of patients with diabetes mellitus for tuberculosis in India. *Trop Med Int Health* 2013; 18: 646 - 654.

India Tuberculosis-Diabetes Study Group. Screening of patients with tuberculosis for diabetes mellitus in India. *Trop Med Int Health* 2013; 18: 636- 645.

Lönnroth K, Roglic G, Harries AD. Diabetes and tuberculosis 1: Improving tuberculosis prevention and care through addressing the global diabetes epidemic: from evidence to policy and practice. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 730 – 739.

Riza AL, Pearson F, Ugarte-Gil C, et al. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services. *Lancet Diabetes Endocrin* 2014; 2: 740-753.

Lin Y, Harries AD. Tuberculosis infection control measures in diabetes clinics in China: a rapid assessment of 10 hospitals. *Trop Med Int Health* 2015; 20: 1196 – 1200.

Harries AD, Kumar AMV, Satyanarayana S, et al. Diabetes mellitus and tuberculosis: programmatic management issues. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19: 879 – 886.

Lo H-Y, Yang S-L, Lin H-H, et al. Does enhanced diabetes management reduce the risk and improve the outcomes of tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20: 376-382.

Liu Q, Li W, Xue M, et al. Diabetes mellitus and the risk of multidrug resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Scientific Reports* 2017; 7: 1090.

Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley J, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017; 12: e0187967.

Koesoemadinata RC, Kranzer K, Livia R, et al. Computer-assisted chest radiography reading for tuberculosis screening in people living with diabetes mellitus. *Int J Tuberc Lung Dis* 2018; 22: 1088-1094.

Harries AD, Lin Y, Kumar AMV, Satyanarayana S, Zachariah R, Dlodlo RA. How can integrated care and research assist in achieving the SDG targets for diabetes, tuberculosis and HIV/AIDS? *Int J Tuberc Lung Dis* 2018; 22: 1117-1126.

附件

ABOUT THE INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASE (THE UNION)

The Union is a global scientific organisation with the mission to improve health among people living in poverty. We do that by conducting scientific research, working with governments and other agencies to translate research into better health for people around the world, and delivering projects directly in the field. The Union is made up of a global membership body of people who help to advance our mission, and a scientific institute that implements public health projects within countries. For close to 100 years, we have been leaders in the fight against some of the world's biggest killers, including tuberculosis, lung diseases and tobacco use.