

肺结核合并糖尿病的临床特征、耐药机制及预后影响因素研究进展

朱茜茜, 黄富礼*

西南医科大学附属医院感染科, 四川 泸州

收稿日期: 2026年5月5日; 录用日期: 2026年7月3日; 发布日期: 2026年7月14日

摘 要

肺结核与糖尿病共病是全球重大公共卫生挑战, 两病存在双向协同加重效应, 增加治疗难度与耐药风险。本文系统综述其核心研究进展: 共病人群以中老年男性为主, 临床症状重、空洞形成率及痰菌阳性率高, 治疗成功率低; 高血糖通过诱发先天免疫异常、适应性免疫失衡及免疫代谢紊乱, 破坏结核肉芽肿完整性; 糖尿病可通过多途径促进结核分枝杆菌耐药, *rpoB*、*inhA*等基因为特征性突变位点; 血糖控制是核心可干预预后因素, 二甲双胍及新型降糖药为共病管理提供新方向。未来需推进双向筛查、大样本前瞻性研究及精准预测模型转化。

关键词

肺结核, 糖尿病, 耐药机制, 预后, 免疫代谢

Research Progress on Clinical Characteristics, Drug Resistance Mechanisms, and Prognostic Factors of Pulmonary Tuberculosis with Diabetes Mellitus

Xixi Zhu, Fuli Huang*

Department of Infectious Diseases, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou Sichuan

Received: May 5, 2026; accepted: July 3, 2026; published: July 14, 2026

*通讯作者。

文章引用: 朱茜茜, 黄富礼. 肺结核合并糖尿病的临床特征、耐药机制及预后影响因素研究进展[J]. 生物医学, 2026, 16(4): 711-720. DOI: 10.12677/hjbm.2026.164073

Abstract

The comorbidity of pulmonary tuberculosis (PTB) and diabetes mellitus (DM) poses a major global public health challenge, with bidirectional synergistic aggravation that increases treatment difficulty and the risk of drug resistance. This review systematically summarizes key research advances: the comorbid population is predominantly middle-aged and elderly males, presenting with severe clinical symptoms, high rates of cavity formation and positive sputum bacteriology, and low treatment success rates; hyperglycemia disrupts the integrity of tuberculous granulomas by inducing innate immune dysfunction, adaptive immune imbalance, and immunometabolic disorders; diabetes mellitus promotes drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* through multiple pathways, with *rpoB*, *inhA* and other genes as characteristic mutation sites; glycemic control is the core modifiable prognostic factor, and metformin along with novel antidiabetic agents offer new directions for comorbidity management. Future efforts should advance bidirectional screening, large-scale prospective studies, and the translation of precision prediction models.

Keywords

Pulmonary Tuberculosis, Diabetes Mellitus, Drug Resistance Mechanism, Prognosis, Immunometabolism

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺结核(pulmonary tuberculosis, PTB)与糖尿病(diabetes mellitus, DM)的双重流行已成为全球重大公共卫生挑战。世界卫生组织《2024 年全球结核病报告》显示, 2023 年全球新发结核病患者达 1080 万例, 我国新发病例数位居全球第三[1]。与此同时, 国际糖尿病联合会数据显示, 2021 年中国糖尿病患者已增至 1.4 亿, 位居世界首位[2]。更为严峻的是, 两病之间存在双向协同效应, 二者共存不仅加剧患者生理负担, 导致治疗成功率降低、死亡率升高, 还显著增加结核分枝杆菌耐药(Drug Resistance, DR)风险。研究证实, 糖尿病患者患活动性肺结核的风险是非糖尿病患者的 2~4 倍[3], 全球约 15% 的结核病病例可归因于糖尿病[4]。本文通过系统梳理国内外文献, 深入探讨了糖尿病合并肺结核患者的临床特征、免疫调节紊乱机制、耐药产生的机制及预后评价指标。重点分析了高血糖介导的免疫抑制、药代动力学改变以及社会经济因素对治疗结局的影响, 并总结了包括新型降糖药物应用、宿主导向疗法及个体化抗结核方案在内的前沿管理策略, 旨在为共病患者的精准诊疗提供学术参考。

本综述遵循系统性综述的检索原则。系统检索 PubMed、Web of Science、中国知网(CNKI)、万方数据及维普中文科技期刊数据库。英文检索词包括: “tuberculosis” OR “*Mycobacterium tuberculosis*” AND “diabetes mellitus” OR “type 2 diabetes” AND “drug resistance” OR “immune” OR “treatment outcome”; 中文检索词包括: “肺结核” / “结核分枝杆菌” + “糖尿病” / “2 型糖尿病” + “耐药” / “免疫” / “预后”。检索时间跨度为 2013 年至 2026 年。纳入标准: ① 研究主题为肺结核合并糖尿病患者的临床特征、免疫机制、耐药性或预后因素; ② 研究类型包括队列研究、病例对照研究、横断面研究、随机对照试验及系统综述/Meta 分析; ③ 发表语言为中文或英文。排除标准: ① 动物实验、细胞实验等基础研究(但用于机

制解释的经典基础研究除外); ② 个案报道、会议摘要、评论; ③ 数据不完整或无法获取全文的文献。最终纳入符合标准的文献 59 篇, 作为本综述的核心依据。

2. 流行病学特征与临床特点

2.1. 流行病学

我国肺结核合并糖尿病共病占比呈快速上升趋势, 从 2019 年的 3.73% 攀升至 2023 年的 9.09% [5], 肺结核合并糖尿病患者临床特征复杂, 地域差异显著, 给临床防控与治疗带来了极大挑战。国内多区域研究显示, 重庆市、广州市、吉林省、毕节等不同地区 PTB-DM 患者均呈现高龄、男性占比高、病程长、合并症多等特征, 且治疗成功率显著低于单纯肺结核患者[5]-[7]。一项覆盖中国西南地区的大样本回顾性研究显示, 共病患者以男性、中老年为主, 不良预后风险显著升高[8]。国际研究同样证实这一趋势, 埃塞俄比亚一项 2020~2021 年的前瞻性队列研究显示, PTB-DM 患者占比 8.9%, 其中 26.9% 出现不良结局(死亡、治疗失败、失访等), 是无糖尿病患者的 14.8 倍[9]。PTB-DM 患者以男性为主, 男性高发与吸烟、社交暴露、健康意识薄弱相关, 中老年则与免疫衰老、基础疾病叠加相关[10]。突发公共卫生事件后, 共病筛查与管理受到冲击, 共病率进一步上升, 应当持续推进结核与糖尿病双向筛查工作[11]。

2.2. 临床表现与影像学特征

肺结核合并糖尿病患者临床表现更重, 影像学上空洞病变比例高、病灶范围更广。相较于单纯活动性肺结核患者, 肺结核合并糖尿病患者出现咳嗽、咯血这类肺结核典型症状的比例更高[12], 同时也更易表现出疲劳、体重下降、贫血等症状。此外, 病原学检查方面其痰菌阳性比例更高。如孔德亮等[6]发现, 肺结核合并糖尿病患者病原学阳性率 72.25%, 显著高于单纯 PTB 患者(43.09%); 杨洁莹等[7]报道, 肺结核合并糖尿病患者病原学阳性率 78.89%, 耐药率 4.78%, 均高于单纯肺结核患者; 张买等[13]研究显示, 肺结核合并糖尿病患者病原学阳性率 80.71%, 复治占比 9.57%, 均高于单纯 PTB。国际综述[14] [15]指出, 糖尿病会显著加重肺结核患者的肺部病变程度, 与患者肺部更广泛的空洞形成、更高的结核分枝杆菌菌负荷、痰菌清除时间延迟密切相关。从病理机制来看, 患者长期的高血糖状态会抑制机体免疫功能, 削弱巨噬细胞的吞噬与杀菌能力, 同时促进肺部组织坏死, 进而导致空洞病变的形成; 而肺部空洞病变不仅是肺结核病情严重的重要标志, 也是患者具有高传播性与高耐药风险的重要影像学指标, 对临床病情评估与治疗方案制定具有重要指导意义。

2.3. 就诊延迟与诊断困难

肺结核合并糖尿病患者就诊延迟现象普遍, 显著加重病情与传播风险。王大福等[16]等报道, 贵州省肺结核合并糖尿病患者就诊延迟率 65.74%, 中位延迟时间 27 天; 张买等[13]发现, 毕节市肺结核合并糖尿病患者就诊延迟率 72.90%, 显著高于单纯肺结核。杨洁莹等[7]研究显示, 广州市肺结核合并糖尿病患者就诊延迟率 62.44%, 高于单纯肺结核患者(45.73%)。就诊延迟的独立危险因素包括: 合并症多、复治、病原学阳性、就医不便、认知不足[16]。延迟诊断导致病灶扩散、治疗周期延长、耐药风险上升, 成为共病管理的薄弱环节。

2.4. 治疗转归

肺结核合并糖尿病患者治疗成功率普遍低于单纯肺结核患者, 不良结局风险显著升高。我国多中心数据显示, 共病患者治疗成功率约 80%~89%, 不良结局率 10%~20% [6] [7] [17]。核心不良预后因素包括高龄、复治、血糖控制差、广泛肺部病变等[18] [19]。然而, 这些因素之间相互作用复杂, 其中部分因素

可通过临床干预加以改善。下文将系统梳理预后影响因素, 并重点讨论可干预的管理策略。

3. 免疫病理机制研究进展

3.1. 先天免疫功能障碍

糖尿病通过多重机制损害先天免疫防御能力。国外有研究指出[20], 糖尿病患者单核细胞对 MTB 的吞噬能力下降, 肺泡巨噬细胞活化受阻, 无法有效清除胞内病原体, 杀菌能力下降; Cheng 等[21]发现高血糖环境可诱导巨噬细胞向 M2 型极化, 进一步削弱吞噬与杀菌功能; Martinez 等[22]动物实验证实, 糖尿病小鼠肺泡巨噬细胞表面 CD14 和 MARCO 受体表达降低, 导致 MTB 识别与吞噬效率下降。此外, Thong 等[15]系统总结发现, DM 患者中性粒细胞活性氧(ROS)产生减少、中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)形成异常, 树突状细胞频率降低, 共同加剧早期抗感染缺陷。

3.2. 适应性免疫紊乱

肺结核合并糖尿病患者存在显著的适应性免疫失衡。Kumar 等[23]研究显示, 共病患者循环中 Th1 和 Th17 细胞频率升高, 但功能异常, Treg 细胞比例降低, 导致免疫调节失衡; Ronacher 等[24]综述指出, DM 可延迟适应性免疫启动, 但后期促炎细胞因子过度释放, 形成“免疫迟滞-炎症风暴”双重损害; Eckold 等[25]通过转录组分析证实, 高血糖与 DM 可导致 TB 患者炎症基因上调、I 型干扰素反应下调, 进一步恶化免疫紊乱。Thong 等[15]补充说明, 共病患者 CD4⁺T 细胞数量虽增加但细胞因子分泌不足, CD8⁺T 细胞细胞毒功能受损, 无法有效清除感染细胞。

3.3. 免疫代谢调控

免疫代谢紊乱是肺结核合并糖尿病共病的核心机制之一, 部分 2 型糖尿病患者存在严重胰岛素抵抗, 通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路促进促炎细胞因子释放, 增强巨噬细胞等免疫细胞的炎症反应, 形成慢性低度炎症状态, 破坏结核肉芽肿的完整性, 导致病灶扩大或空洞形成[26]。有研究证实, 胰岛素抵抗可增强巨噬细胞释放 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎细胞因子, 这正是结核病进展的不利环境[27]。值得注意的是, 即使血糖看似控制, 高胰岛素血症本身也可能通过促炎机制影响结核病灶愈合。

3.4. 宿主导向疗法

基于免疫代谢调控机制, 宿主导向疗法(HDT)已成为研究热点。Smith 等[28]提出, 通过调节免疫代谢、抑制过度炎症可改善共病治疗结局; Singhal 等[29]发现二甲双胍可通过 AMPK 通路抑制 MTB 胞内生长; Lachmandas 等[30]证实二甲双胍能增强健康志愿者巨噬细胞对 MTB 的吞噬能力和 ROS 产生。Padmapriyadarsini 等[31]的随机对照试验显示, 辅助二甲双胍治疗可减少肺部空洞形成和炎症反应, 为共病治疗提供新方向。

4. PTB-DM 患者耐药流行病学特征与机制研究

4.1. 耐药流行病学特征

多项研究证实糖尿病是耐药结核的重要危险因素。Rehman 等[32] Meta 分析纳入 30 项研究, 证实 TB-DM 患者 MDR-TB 发生风险较单纯 TB 患者高 19%; Tegegne 等[33]系统综述显示, DM 与 MDR-TB 显著相关(OR = 1.97); Perez-Navarro 等[34]报道 DM 可增加耐药风险及不良治疗结局。我国数据显示, 重庆市、河南省 PTB-DM 患者耐药率为单纯 PTB 患者的 1.5~2.3 倍[6] [18], 吴海丰等[35]发现 20~40 岁年龄段 RR-TB+DM 组利福平耐药比例(11.8%)虽低于单纯 RR-TB 组(24.5%), 但整体仍呈升高趋势。糖尿病

导致药代动力学改变、免疫抑制、治疗依从性下降, 共同驱动耐药发生。

4.2. 耐药基因突变特征

PTB-DM 患者耐药突变具有特异性。吴海丰等[35]对 170 例利福平耐药患者分析发现, *rpoB* 基因突变以 531、526 和 511 位点为主, RR-TB 组 526 位点存在 CAC→GAC 突变(7.8%), 而 RR-TB+DM 组未发现该突变, 提示 DM 可能影响特定耐药位点突变频率; Lin 等[36]发现遵义地区 TB-DM-MDR 患者更易发生 *inhA*-15 突变, 与单纯 MDR-TB 患者 *KatG*315 突变为主的特征存在差异。蒋凇等[37]的研究构建的耐药预测模型显示, 合并糖尿病、双肺受累野数 ≥ 6 个、*rpoB* 基因突变、*katG/inhA* 基因突变是 PTB 耐药的核​​心危险因素, 模型 AUC 达 0.799, 具备临床筛查潜力。

4.3. 耐药形成机制

Cornejo-Báez 等[38]系统阐述了 T2DM 促进 PTB 耐药的三重机制: ① 高血糖环境降低异烟肼(INH)和利福平(RIF)血清浓度, 影响药物杀菌效果; ② 激活 MTB 外排泵系统, 增强药物耐受; ③ 持续高糖状态促进耐药突变株选择与增殖。Pérez-Martínez 等[39]发现 DNA 损伤修复相关基因单核苷酸多态性(SNPs)与 DM 和耐药密切相关; Bermúdez-Hernández 等[40]通过全基因组测序证实, T2DM 可加速耐药相关突变的动态选择, 缩短耐药发生时间。

4.4. 耐药预测模型(Nomogram)构建

为解决临床筛查难题, 邓玲等[41]尝试构建了 PTB-DM 患者耐药风险的列线图(Nomogram)模型。该研究利用多因素 Logistic 回归筛选出年龄、糖尿病病程、HbA1c 等关键预测因子, 并通过 ROC 曲线、校准曲线及决策曲线分析(DCA)验证了模型的良好区分度与临床实用性。最新模型纳入年龄、BMI、空洞、血糖/炎症比值(GLR), 预测效能进一步提升[42]为基层早期识别高危人群提供工具。

总体而言, 关于耐药的研究已从临床表型深入到基因型层面。但“血糖控制是否直接影响耐药突变负荷”这一问题尚存争议; 现有预测模型虽有效, 但样本量及外部验证力度仍需加强, 且模型在基层医疗机构的适用性有待评估。

5. 影响预后的核心因素

5.1. 血糖控制水平——最关键的可干预因素

血糖控制是最强预后指标。多项前瞻性队列研究证实, 糖化血红蛋白(HbA1c)的预测价值: 治疗初期 HbA1c $> 7.5\% \sim 8.0\%$ 的患者, 其强化期结束时痰菌阴转率显著低于血糖控制良好者(HbA1c $< 7\%$)。HbA1c 每升高 1%, 治疗失败或死亡的风险增加约 15%~20% [43]。近年研究提示, 除了平均血糖水平外, 血糖波动也是独立的预后不良因素。剧烈波动可加剧氧化应激和内皮功能损伤, 进一步抑制免疫功能[44]。如前所述, 胰岛素抵抗本身可通过促炎机制影响结核病灶愈合, 部分 2 型糖尿病患者存在严重胰岛素抵抗, 即使血糖看似控制, 但高胰岛素血症仍可能通过激活 NF- κ B 通路促进炎症因子释放, 破坏肉芽肿完整性, 延缓病灶吸收[45]。

5.2. 结核病严重程度与耐药性

初治时肺部病变范围(如累及多个肺叶)、空洞存在与否及大小、细菌负荷(涂片阳性等级)是经典的预后预测指标。双肺广泛浸润或毁损肺的患者, 即使血糖控制良好, 也易残留肺功能损害与复发[43]。共病患者发生耐药结核(尤其是 MDR-TB)的风险较单纯 TB 患者升高约 1.5~2 倍[33], 一旦合并 MDR-TB, 治疗周期延长至 18 个月以上, 预后极差。

5.3. 营养状态

糖尿病患者常存在饮食控制的误区, 加上结核病的高消耗, 极易导致营养不良和低蛋白血症。BMI < 18.5 kg/m² 的患者, 其免疫储备差, 组织修复能力弱, 是死亡的独立危险因素[46]。维生素 D、锌、铁等缺乏在共病患者中常见。维生素 D 不仅参与钙磷代谢, 更是重要的免疫调节剂, 其缺乏与结核病易感性和治疗延迟阴转相关[47]。营养支持可改善免疫功能与治疗依从性[48]。

5.4. 糖尿病相关并发症

合并糖尿病肾病者, 抗结核药物(尤其氨基糖苷类、乙胺丁醇)排泄受阻, 易发生药物性肾损伤, 导致治疗中断[49]。合并视网膜病变或神经病变者, 对药物不良反应(如异烟肼引起的周围神经炎)的感知和耐受性差[50]。共病患者心血管事件风险高, 结核病治疗期间的应激状态可能诱发心肌梗死或脑卒中, 直接导致死亡[51]。

6. 治疗管理策略对预后的影响

6.1. 抗结核治疗方案的优化

对于敏感结核, 仍推荐含利福平的 2HRZE/4HR 方案。但需密切监测肝功能, 因糖尿病患者可能合并脂肪肝, 肝损伤风险增加[52]; 对于重症患者(如 HbA1c 持续 > 9%、双肺广泛病变、延迟阴转者), 可考虑将强化期或巩固期适当延长(如延长至 3 个月或 9 个月), 以降低复发率[53]。MDR-TB 患者优先采用全口服短程方案(如 BPaLM 方案)成为趋势, 但需注意与降糖药的相互作用[54]。例如, 贝达喹啉和普托马尼与部分降糖药联用的安全性数据仍需积累[55]。最新指南也建议对特定高危人群个体化调整疗程。

6.2. 血糖管理策略的革新

二甲双胍仍是一线选择, 基础研究显示其可能具有协同抗结核的免疫调节作用[56]。新型降糖药如 SGLT-2 抑制剂和 GLP-1 受体激动剂, 在降糖同时具有心血管和肾脏保护作用, 对于合并心血管疾病或肾病的共病患者具有额外获益。但需注意 SGLT-2 抑制剂可能增加泌尿系感染风险, 需加强监测[57]。胰岛素是重症、感染应激状态或存在肝肾功能不全患者的首选。另外, 建议使用动态血糖监测(CGM)技术, 精准了解血糖波动趋势, 及时调整治疗方案[58]。

6.3. 营养支持与多学科协作

对共病患者应进行个体化营养干预: 给予高蛋白、高维生素、适当热量的饮食方案, 纠正低蛋白血症; 对血清维生素 D 水平低下者补充维生素 D, 可能有助于提高免疫功能[47] [48]。建立由感染科、内分泌科、营养科、药剂师组成的多学科团队, 共同制定治疗方案, 定期评估疗效和不良反应, 可显著改善治疗依从性和预后。

6.4. 社会经济学支持与依从性管理

共病患者需同时管理两种慢性病, 服药种类多、时间长, 容易产生疲劳和抵触情绪。经济困难无法负担长期药物和检测费用, 或对疾病认识不足, 不重视血糖监测, 均会显著恶化预后[59]。因此, 应加强患者教育, 提供医保政策支持(如将抗结核药物和降糖药纳入同一慢病管理包), 推广社区督导服药 + 远程血糖监测模式。

7. 结论与展望

本综述系统梳理了肺结核合并糖尿病领域的现有证据, 得出以下主要结论: ① 共病占比呈快速上升

趋势,以中老年男性为主,患者临床症状重、空洞形成率高、痰菌阳性率高达 70%~80%,就诊延迟现象普遍,治疗成功率较单纯肺结核患者低约 3~5 个百分点。② 高血糖通过多重途径损害先天免疫(巨噬细胞吞噬能力下降、中性粒细胞 ROS 产生减少)和适应性免疫(Th1/Th17 功能异常、Treg 比例降低),免疫代谢紊乱(胰岛素抵抗激活 PI3K/Akt/mTOR 通路)是共病的核心机制,为宿主导向疗法(如二甲双胍)提供了理论依据。③ 糖尿病使 MDR-TB 风险增加约 19%~97%,其促进耐药的机制包括:降低抗结核药物血清浓度、激活外排泵系统、加速耐药突变株的选择。PTB-DM 患者的耐药突变具有特征性(如 *inhA*-15 突变更常见),已初步构建了基于临床指标的耐药预测模型(AUC 约 0.80)。④ 血糖控制水平是最关键的可干预因素,此外结核病严重程度、营养状态(BMI < 18.5)、糖尿病并发症及治疗依从性共同决定治疗结局。⑤ 二甲双胍兼具降糖和免疫调节双重优势,SGLT-2 抑制剂/GLP-1 受体激动剂具有心肾保护作用,动态血糖监测技术为精准管理提供了新工具。

尽管上述结论为临床实践提供了重要参考,但本综述揭示出若干关键知识空白。为引导后续研究,提出以下 5 个具体的研究问题:① 在 PTB-DM 患者中,基于动态血糖监测的早期强化血糖干预(如治疗开始 2 周内将血糖控制在理想范围),是否能比基于 HbA1c 的常规管理更有效地提高 2 个月末痰菌阴转率,并降低 6 个月治疗失败率?② 血糖波动幅度及高血糖暴露时间是否直接影响结核分枝杆菌耐药突变位点的累积负荷?具体而言,HbA1c > 9%持续超过 4 周的患者,其 *rpoB* 或 *inhA* 基因新发突变的风险是否显著高于血糖平稳者?③ 二甲双胍作为辅助治疗,在血糖控制不佳(HbA1c > 8%)的 PTB-DM 患者中,是否能通过 AMPK 通路独立于降糖作用之外改善痰菌阴转时间和空洞闭合率?需要多大样本量的随机对照试验来验证其临床获益阈值?④ 维生素 D 补充联合高蛋白饮食干预,能否通过调节 Th17/Treg 平衡逆转共病患者的免疫代谢紊乱,从而缩短疗程并降低复发?其生物学标志物(如 25-OH-D 水平、IL-17/TGF- β 比值)的预测截断值是多少?⑤ 基于年龄、BMI、空洞、血糖/炎症比值构建的耐药预测模型,在县级结核病定点医疗机构中的外部验证效能(AUC、校准度、决策曲线分析)如何?是否需纳入当地耐药流行病学背景数据进行适应性调整?

上述问题的解答将推动共病管理从“经验性”走向“精准化”。未来应着力推进全国统一的共病筛查与预后评估规范,开展大样本前瞻性队列与真实世界研究,加速宿主导向疗法的临床转化,并落实基层一体化管理模式,最终降低共病发病率、耐药率与死亡率,助力终结结核流行目标。

参考文献

- [1] 胡鑫洋,高静韬.世界卫生组织《2024 年全球结核病报告》解读[J].结核与肺部疾病杂志,2024,5(6): 500-504.
- [2] Sun, H., Saedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B.B., *et al.* (2022) IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article ID: 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [3] Al-Rifai, R.H., Pearson, F., Critchley, J.A. and Abu-Raddad, L.J. (2017) Association between Diabetes Mellitus and Active Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **12**, e0187967. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187967>
- [4] Noubiap, J.J., Nansseu, J.R., Nyaga, U.F., Nkeck, J.R., Endomba, F.T., Kaze, A.D., *et al.* (2019) Global Prevalence of Diabetes in Active Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Data from 2.3 Million Patients with Tuberculosis. *The Lancet Global Health*, **7**, e448-e460. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(18\)30487-x](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(18)30487-x)
- [5] 田飞飞,李玉红,李雪,等.2019-2023 年中国肺结核与糖尿病共病患者治疗转归影响因素分析[J].中国防痨杂志,2025,47(12): 1547-1555.
- [6] 孔德亮,税义超,王向柳,等.2016-2022 年重庆市肺结核合并糖尿病人群特征、发病趋势及治疗转归[J].中国公共卫生,2025,41(1): 80-87.
- [7] 杨洁莹,肖新才,杜雨华,等.2014-2023 年广州市肺结核并发糖尿病患者流行特征及治疗转归分析[J].中国防痨杂志,2024,46(12): 1504-1510.

- [8] Kong, D., Xia, Y., Wang, X., Zhang, Y., Zhong, J., Zhang, T., *et al.* (2024) Prevalence Trends, Population Characteristics and Treatment Outcomes of Tuberculosis Combined with Diabetes in Southwest China: A Register-Based Retrospective Study. *Frontiers in Public Health*, **12**, Article ID: 1445857. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1445857>
- [9] Adane, H.T., Howe, R.C., Wassie, L. and Magee, M.J. (2023) Diabetes Mellitus Is Associated with an Increased Risk of Unsuccessful Treatment Outcomes among Drug-Susceptible Tuberculosis Patients in Ethiopia: A Prospective Health Facility-Based Study. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, **31**, Article ID: 100368. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2023.100368>
- [10] 吕恒梁, 张馨, 张文义, 等. 肺结核流行病学特征及影响因素研究进展[J]. 疾病监测, 2024, 39(2): 207-214.
- [11] Wang, Z., Zhao, S., Zhang, A., Quan, B., Duan, C., Liang, M., *et al.* (2024) Trends of Type 2 Diabetes with Pulmonary Tuberculosis Patients, 2013-2022, and Changes after the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Tuberculosis*, **146**, Article ID: 102499. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2024.102499>
- [12] 陈盛玉, 张国钦, 张志, 等. 不同血糖控制情况的肺结核患者临床特征及治疗转归分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2022, 30(9): 704-707.
- [13] 张买, 杨敬源, 余琴, 等. 2017-2022 年毕节市肺结核合并糖尿病患者流行特征及治疗转归影响因素[J]. 中国感染控制杂志, 2025, 24(3): 402-409.
- [14] Boadu, A.A., Yeboah-Manu, M., Osei-Wusu, S. and Yeboah-Manu, D. (2024) Tuberculosis and Diabetes Mellitus: The Complexity of the Comorbid Interactions. *International Journal of Infectious Diseases*, **146**, Article ID: 107140. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107140>
- [15] Thong, P.M., Wong, Y.H., Kornfeld, H., Goletti, D. and Ong, C.W.M. (2025) Immune Dysregulation of Diabetes in Tuberculosis. *Seminars in Immunology*, **78**, Article ID: 101959. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2025.101959>
- [16] 王大福, 马晓雪, 王芸, 等. 2016-2023 年贵州省合并糖尿病的肺结核患者就诊延迟及不良结局危险因素分析[J]. 中国防痨杂志, 2025, 47(2): 201-209.
- [17] 安源, 白云龙, 赵庆龙, 等. 2018-2022 年吉林省肺结核合并糖尿病患者治疗转归情况及影响因素分析[J]. 中国防痨杂志, 2025, 47(4): 432-438.
- [18] 吴璇, 张艳秋, 徐吉英, 等. 2019-2023 年河南省肺结核合并糖尿病患者治疗转归影响因素分析[J]. 中国防痨杂志, 2025, 47(4): 425-431.
- [19] Khatkhat, M., Rehman, A.U., Muqaddas, T., Hussain, R., Rasool, M.F., Saleem, Z., *et al.* (2024) Tuberculosis (TB) Treatment Challenges in TB-Diabetes Comorbid Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Medicine*, **56**, Article ID: 2313683. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2313683>
- [20] Kumar Nathella, P. and Babu, S. (2017) Influence of Diabetes Mellitus on Immunity to Human Tuberculosis. *Immunology*, **152**, 13-24. <https://doi.org/10.1111/imm.12762>
- [21] Cheng, P., Wang, L. and Gong, W. (2022) Cellular Immunity of Patients with Tuberculosis Combined with Diabetes. *Journal of Immunology Research*, **2022**, Article ID: 6837745. <https://doi.org/10.1155/2022/6837745>
- [22] Martinez, N., Ketheesan, N., West, K., Vallerskog, T. and Kornfeld, H. (2016) Impaired Recognition of *Mycobacterium tuberculosis* by Alveolar Macrophages from Diabetic Mice. *Journal of Infectious Diseases*, **214**, 1629-1637. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw436>
- [23] Kumar, N.P., Sridhar, R., Banurekha, V.V., Jawahar, M.S., Nutman, T.B. and Babu, S. (2013) Expansion of Pathogen-Specific T-Helper 1 and T-Helper 17 Cells in Pulmonary Tuberculosis with Coincident Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Infectious Diseases*, **208**, 739-748. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit241>
- [24] Ronacher, K., Joosten, S.A., van Crevel, R., Dockrell, H.M., Walzl, G. and Ottenhoff, T.H.M. (2015) Acquired Immunodeficiencies and Tuberculosis: Focus on HIV/AIDS and Diabetes Mellitus. *Immunological Reviews*, **264**, 121-137. <https://doi.org/10.1111/immr.12257>
- [25] Eckold, C., Kumar, V., Weiner, J., Alisjahbana, B., Riza, A., Ronacher, K., *et al.* (2021) Impact of Intermediate Hyperglycemia and Diabetes on Immune Dysfunction in Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, **72**, 69-78. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa751>
- [26] Ieronymaki, E., Daskalaki, M.G., Lyroni, K. and Tsatsanis, C. (2019) Insulin Signaling and Insulin Resistance Facilitate Trained Immunity in Macrophages through Metabolic and Epigenetic Changes. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 1330. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01330>
- [27] Ayelign, B., Negash, M., Genetu, M., Wondmagegn, T. and Shibabaw, T. (2019) Immunological Impacts of Diabetes on the Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Immunology Research*, **2019**, Article ID: 6196532. <https://doi.org/10.1155/2019/6196532>
- [28] Smith, S.G., Bowness, R. and Cliff, J.M. (2025) Host-Directed Therapy in Diabetes and Tuberculosis Comorbidity toward Global Tuberculosis Elimination. *International Journal of Infectious Diseases*, **155**, Article ID: 107877.

- <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2025.107877>
- [29] Singhal, A., Jie, L., Kumar, P., Hong, G.S., Leow, M.K., Paleja, B., *et al.* (2014) Metformin as Adjunct Antituberculosis Therapy. *Science Translational Medicine*, **6**, 263ra159. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009885>
 - [30] Lachmandas, E., Eckold, C., Böhme, J., Koeken, V.A.C.M., Marzuki, M.B., Blok, B., *et al.* (2019) Metformin Alters Human Host Responses to *Mycobacterium tuberculosis* in Healthy Subjects. *The Journal of Infectious Diseases*, **220**, 139-150. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz064>
 - [31] Padmapriyadarsini, C., Mamulwar, M., Mohan, A., Shanmugam, P., Gomathy, N.S., Mane, A., *et al.* (2022) Randomized Trial of Metformin with Anti-Tuberculosis Drugs for Early Sputum Conversion in Adults with Pulmonary Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, **75**, 425-434. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab964>
 - [32] Rehman, A.U., Khattak, M., Mushtaq, U., Latif, M., Ahmad, I., Rasool, M.F., *et al.* (2023) The Impact of Diabetes Mellitus on the Emergence of Multi-Drug Resistant Tuberculosis and Treatment Failure in TB-Diabetes Comorbid Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Public Health*, **11**, Article ID: 1244450. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1244450>
 - [33] Tegegne, B.S., Habtewold, T.D., Mengesha, M.M. and Burgerhof, J.G.M. (2017) Association between Diabetes Mellitus and Multi-Drug-Resistant Tuberculosis: A Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis. *Systematic Reviews*, **6**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0407-9>
 - [34] Perez-Navarro, L.M., Restrepo, B.I., Fuentes-Dominguez, F.J., Duggirala, R., Morales-Romero, J., López-Alvarenga, J.C., *et al.* (2017) The Effect Size of Type 2 Diabetes Mellitus on Tuberculosis Drug Resistance and Adverse Treatment Outcomes. *Tuberculosis*, **103**, 83-91. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2017.01.006>
 - [35] 吴海丰, 刘瑞, 王洁莹, 等. 糖尿病对结核分枝杆菌 *rpoB* 基因耐药位点突变影响的相关性[J]. 中国热带医学, 2024, 24(9): 1094-1099.
 - [36] Lin, M., Liao, J., Gong, Y., Han, X., Chen, Y., Tang, Z., *et al.* (2020) Diabetes and Multidrug-Resistance Gene Mutation: Tuberculosis in Zunyi, Southwest China. *Annals of Palliative Medicine*, **9**, 3152-3161. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1368>
 - [37] 蒋凇, 彭平华, 卢飞燕, 等. 肺结核患者耐药特征与危险因素及其预测模型构建[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(23): 3542-3546.
 - [38] Cornejo-Báez, A.A., Zenteno-Cuevas, R. and Luna-Herrera, J. (2024) Association between Diabetes Mellitus-Tuberculosis and the Generation of Drug Resistance. *Microorganisms*, **12**, Article No. 2649. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12122649>
 - [39] Pérez-Martínez, D.E., Bermúdez-Hernández, G.A., Madrazo-Moya, C.F., Cancino-Muñoz, I., Montero, H., Licona-Cassani, C., *et al.* (2022) SNPs in Genes Related to DNA Damage Repair in *Mycobacterium tuberculosis*: Their Association with Type 2 Diabetes Mellitus and Drug Resistance. *Genes*, **13**, Article No. 609. <https://doi.org/10.3390/genes13040609>
 - [40] Bermúdez-Hernández, G.A., Pérez-Martínez, D., Ortiz-León, M.C., Muñoz-Salazar, R., Licona-Cassani, C. and Zenteno-Cuevas, R. (2024) Mutational Dynamics Related to Antibiotic Resistance in *M. tuberculosis* Isolates from Serial Samples of Patients with Tuberculosis and Type 2 Diabetes Mellitus. *Microorganisms*, **12**, Article No. 324. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12020324>
 - [41] 邓玲, 赖文杰, 廖雪姣, 等. 糖尿病共病的肺结核患者耐药风险模型构建[J]. 现代预防医学, 2026, 53(1): 160-165.
 - [42] Liu, M., Li, T., Liu, H., Song, F., Zhou, L. and Zhang, W. (2026) Development and Validation of a Nomogram for Predicting Unfavorable Treatment Outcomes in Patients with Pulmonary Tuberculosis and Diabetes Mellitus. *Frontiers in Medicine*, **13**, Article ID: 1722736. <https://doi.org/10.3389/fmed.2026.1722736>
 - [43] 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, 等. 结核病与糖尿病共病的治疗管理专家共识[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(1): 12-22.
 - [44] Shewade, H.D., Ravichandran, P., Satish, S., Pradeep, S.K., Jeyashree, K., Mahajan, P., *et al.* (2025) Effect of Glycemic Control and Type of Diabetes Treatment on TB Treatment Outcomes among People with TB-Diabetes: A Systematic Review (Updated August 2024). *PLOS ONE*, **20**, e0328619. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0328619>
 - [45] 聂永聪, 宁夏丽, 杨鹏彦, 等. 糖尿病合并肺结核的免疫学、炎症机制及诊疗的研究进展[J]. 海南医学, 2022, 33(22): 2985-2988.
 - [46] Li, Y., Cheng, J., Bai, X., Zheng, J., Mao, P. and Zhou, X. (2025) Impact of Body Mass Index on Mortality Rates in Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **41**, 1836-1844. <https://doi.org/10.12669/pjms.41.6.11722>
 - [47] Zeng, M., Ran, J., Luo, Y., Zhou, X., Hu, Y. and Tian, X. (2026) The Potential Role and Value of Vitamin D in the Treatment of Tuberculosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **15**, Article ID: 1654860. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1654860>

-
- [48] Sahile, Z., Tezera, R., Haile Mariam, D., Collins, J. and Ali, J.H. (2021) Nutritional Status and TB Treatment Outcomes in Addis Ababa, Ethiopia: An Ambi-Directional Cohort Study. *PLOS ONE*, **16**, e0247945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247945>
- [49] Mondal, S., Roy, V., Meshram, G.G., Khanna, A., Velpandian, T. and Garg, S. (2024) Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of First-Line Antitubercular Drugs: A Comparative Study in Tuberculosis Patients with and without Concomitant Diabetes Mellitus. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **80**, 1945-1958. <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03754-x>
- [50] Kim, J. and Ahn, S.J. (2024) Risk Factors of Optic Neuropathy in Ethambutol Users: Interaction with Isoniazid and Other Associated Conditions of Toxic Optic Neuropathy. *Toxics*, **12**, Article No. 549. <https://doi.org/10.3390/toxics12080549>
- [51] Huang, C.T., Chan, C.Y., Tsai, M.C., *et al.* (2025) Microvascular Diseases Predict Mortality and Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **226**, Article ID: 112356. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.112356>
- [52] Lim, J., Kim, J.S., Kim, H.W., Kim, Y.H., Jung, S.S., Kim, J.W., *et al.* (2023) Metabolic Disorders Are Associated with Drug-Induced Liver Injury during Antituberculosis Treatment: A Multicenter Prospective Observational Cohort Study in Korea. *Open Forum Infectious Diseases*, **10**, ofad422. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad422>
- [53] Habib, M.A., Afrin, K., Efa, S.S., Hossain, M.D., Islam, M.R., Rahman, M.M., *et al.* (2024) Effects of Diabetes Mellitus on Retreatment of Tuberculosis: A Multi-Centered Case-Control Study from Bangladesh. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, **36**, Article ID: 100450. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2024.100450>
- [54] Saukkonen, J.J., Duarte, R., Munsiff, S.S., Winston, C.A., Mammen, M.J., Abubakar, I., *et al.* (2025) Updates on the Treatment of Drug-Susceptible and Drug-Resistant Tuberculosis: An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **211**, 15-33. <https://doi.org/10.1164/rccm.202410-2096st>
- [55] Hu, M., Zheng, C. and Gao, F. (2016) Use of Bedaquiline and Delamanid in Diabetes Patients: Clinical and Pharmacological Considerations. *Drug Design, Development and Therapy*, **10**, 3983-3994. <https://doi.org/10.2147/dddt.s121630>
- [56] Sutter, A., Landis, D. and Nugent, K. (2024) Metformin Has Immunomodulatory Effects Which Support Its Potential Use as Adjunctive Therapy in Tuberculosis. *Indian Journal of Tuberculosis*, **71**, 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2023.05.011>
- [57] Yoosuf, B.T., KT, M.F., D P, S., Saini, A., Garg, P., Medenica, S., *et al.* (2025) Risk of Genitourinary Tract Infections with SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials and Disproportionality Analysis Using FAERS. *Endocrine*, **90**, 439-452. <https://doi.org/10.1007/s12020-025-04393-7>
- [58] Rissaadah, S., Nursiswati, N. and Pahria, T. (2025) Glycemic Profile and Clinical Treatment in Patients with Diabetes Mellitus-Tuberculosis: An Update Scoping Review. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, **18**, 747-758. <https://doi.org/10.2147/jmdh.s510247>
- [59] Appiah, M.A., Arthur, J.A., Gborgblorvor, D., Asampong, E., Kye-Duodu, G., Kamau, E.M., *et al.* (2023) Barriers to Tuberculosis Treatment Adherence in High-Burden Tuberculosis Settings in Ashanti Region, Ghana: A Qualitative Study from Patient's Perspective. *BMC Public Health*, **23**, Article No. 1317. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16259-6>