

· 呼吸科专栏 ·

异烟肼对肺结核合并糖尿病周围神经病变患者神经传导速度的影响分析

冯彦景¹, 殷智晔¹, 李艳君^{2*}, 王显雷³, 侯永华¹, 于丽微¹

(1.河北省胸科医院内分泌科,河北石家庄 050047; 2.河北省胸科医院呼吸科,河北石家庄 050047;
3.河北省胸科医院结核科,河北石家庄 050047)

[摘要] 目的 观察结核药物异烟肼对肺结核合并糖尿病周围神经病变患者神经传导速度的影响。方法 选择我院住院患者按病例对照研究分组,分为单纯初治非耐药肺结核(simple initial treatment of non drug-resistant pulmonary tuberculosis, TB)组、2型糖尿病周围神经病变(type 2 diabetes peripheral neuropathy, DPN)组、2型糖尿病周围神经病变合并初治非耐药肺结核(type 2 diabetic peripheral neuropathy combined with initial treatment of non-drug-resistant pulmonary tuberculosis, DPNTB)组,每组 39 例。根据患者具体情况,给予患者合适的降糖方案,血糖控制均达标。肺结核病例均为初治继发性非耐药肺结核,均采用一线标准化强化治疗方案 HRZE 即:异烟肼(Isoniazid, H)0.3 g/次,1 次/d;利福平(Rifampicin, R)0.45 g/次,1 次/d;吡嗪酰胺(Pyrazinamide, Z)0.5 g/次,3 次/d;乙胺丁醇(Ethambutol, E)0.75 g/次,1 次/d,均口服,疗程 2 个月。比较 3 组治疗前后下肢腓浅神经和腓肠神经的感觉神经传导速度,下肢腓深神经、腓浅神经、腓总神经、胫神经及股神经的运动神经传导速度。结果 治疗后, TB 组和 DPNTB 组下肢腓浅神经及腓肠神经感觉神经传导速度慢于治疗前, DPNTB 组下肢腓浅神经及腓肠神经感觉神经传导速度慢于 TB 组和 DNP 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前后各组间下肢腓深神经、腓浅神经、腓总神经、胫神经、股神经运动神经传导速度差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 异烟肼可导致肺结核及肺结核合并糖尿病周围神经病变患者的下肢感觉神经传导速度减慢;异烟肼使合并糖尿病周围神经病变的肺结核患者,下肢感觉神经传导速度更慢。异烟肼而对下肢运动神经影响不显著。

[关键词] 结核,肺;糖尿病神经病变;神经传导;异烟肼 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.04.002

[中图分类号] R521;R587.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)04-0378-05

Effect of isoniazid on nerve conduction velocity in pulmonary tuberculosis complicated with diabetic peripheral neuropathy

FENG Yan-jing¹, YIN Zhi-ye¹, LI Yan-jun^{2*}, WANG Xian-lei³,
HOU Yong-Hua¹, YU Li-wei¹

(1. Department of Endocrinology, Hebei Chest Hospital, Shijiazhuang 050047, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Hebei Chest Hospital, Shijiazhuang 050047, China; 3. Department of Tuberculosis, Hebei Chest Hospital, Shijiazhuang 050047, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of anti-tuberculosis drug isoniazid on nerve conduction velocity in patients with pulmonary tuberculosis complicated with diabetic peripheral neuropathy (DPN). **Methods** Patients admitted to our hospital were selected and grouped according to the case-control study. The patients were divided into simple initial treatment of non-drug-resistant pulmonary tuberculosis (TB) group ($n = 39$), type 2 diabetic peripheral neuropathy (T2DPN) group ($n = 39$), T2DPN combined with initial treatment of non-drug-

[收稿日期]2023-05-30

[基金项目]河北省医学科学研究课题计划(20211241)

[作者简介]冯彦景(1981-),女,河北藁城人,河北省胸科医院

副主任医师,医学硕士,从事内分泌疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail:lyjxky@126.com

resistant pulmonary tuberculosis (DPNTB) group ($n=39$). According to the specific conditions of patients, appropriate hypoglycemic regimens were given to patients, and the target blood glucose level was reached. All cases were newly diagnosed with secondary non-drug resistant pulmonary tuberculosis, and all received the first-line standardized intensive treatment regimen HRZE: Isoniazid (H) 0.3 g/time, once daily; Rifampicin (R) 0.45 g/time, once daily; Pyrazinamide (Z) 0.5 g/time, 3 times/day; Ethambutol (E) 0.75 g/time, once daily; They were all taken orally for 2 months. The sensory nerve conduction velocity of superficial peroneal nerve and sural nerve, and the motor nerve conduction velocity of deep peroneal nerve, superficial peroneal nerve, common peroneal nerve, tibial nerve and femoral nerve were compared among the three groups before and after treatment. **Results** After treatment, the sensory nerve conduction velocity of superficial peroneal nerve and sural nerve in the lower limbs of TB group and DPNTB group was significantly slower than that before treatment, and the sensory nerve conduction velocity of superficial peroneal nerve and sural nerve in DPNTB group was slower than that in TB group and DNP group, showing significant difference ($P<0.05$). There was no significant change in motor nerve conduction velocity of deep peroneal nerve, superficial peroneal nerve, common peroneal nerve, tibial nerve and femoral nerve among the three groups before and after treatment ($P>0.05$). **Conclusion** Isoniazid can cause sensory nerve conduction velocity to slow down in patients with pulmonary tuberculosis and DPN, especially in the lower limbs of pulmonary tuberculosis patients with DPN. Isoniazid had no significant effect on the motor nerves of the lower limbs.

[Key words] tuberculosis, pulmonary; diabetic neuropathies; neural conduction; isoniazid

随着社会老龄化的到来,慢病、共病逐渐成为我国主要的健康问题和疾病负担^[1]。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是最常见的慢性病之一,已成为我国重大的公共卫生问题,在慢病防控中至关重要^[2]。其患病率逐年升高,并发症发生率也随之增加^[3]。其中,糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)最常见的慢性并发症,在中国患病率为35.34%^[4]。在患病期间可能出现肢体麻凉、疼痛等DPN相关症状^[5],是DM患者致残、致死的主要原因^[6]。结核病(tuberculosis, TB)则是常见的呼吸道传染病之一,据估算全球约有1/4的人感染结核分枝杆菌,并处于长期潜伏的感染状态^[7]。因此,对结核的防控也成为慢病管理的重要组成部分。DM可导致碳水化合物、脂肪、蛋白质三大物质代谢紊乱^[8],高糖及代谢异常为结核菌生长繁殖提供丰富的营养;而糖基化的免疫球蛋白致使机体免疫功能减低,易引发感染性并发症。研究发现,DM可抑制宿主对结核感染的免疫反应,因此糖尿病患者容易合并结核细菌感染。而TB和一些抗结核药物可使血糖控制恶化,导致结核病变吸收差^[9],影响治疗效果。且治疗TB的药物如异烟肼有周围神经毒性作用,部分患者因神经病变被动停

药,不仅影响疗效,甚至引起结核耐药性发生,增加治疗难度,增加医疗负担。因此,在肺结核合并DM患者,尤其同时合并DPN的患者中,治疗肺结核时,异烟肼作为一线首选药物,在应用时更应慎重。目前国内外对异烟肼治疗肺结核合并DPN未见系统报道,本文就初治肺结核药物异烟肼对DPN影响报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 我院2020年3月—2022年3月住院患者按病例对照研究分组,分为单纯初治非耐药肺结核组(simple initial treatment of non drug-resistant pulmonary tuberculosis, TB)、2型DPN组(type 2 diabetes peripheral neuropathy, DPN)、2型DPN合并初治非耐药肺结核组(type 2 diabetic peripheral neuropathy combined with initial treatment of non-drug-resistant pulmonary tuberculosis, DPNTB),每组患者取39例入组。纳入标准:肺结核诊断标准按照2017年版的《肺结核诊治指南》,DM诊断标准按WHO2019年颁布的《糖尿病诊断标准》,空腹血糖 ≥ 7 mmol/L,餐后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L。肺结核病例均为初治继发性非耐药肺结核,经痰结核菌培养+药敏及结核耐药

菌五联检确诊均无耐药。根据患者具体情况,给予患者合适的降糖方案,血糖控制均达标。初治抗结核治疗均采用一线标准化治疗方案 HRZE 即:异烟肼(isoniazid, H) 0.3 g/次, 1 次/d; 利福平(rifampicin, R) 0.45 g/次, 1 次/d; 吡嗪酰胺(pyrazinamide, Z) 0.5 g/次, 3 次/d; 乙胺丁醇(ethambutol, E) 0.75 g/次, 1 次/d, 均口服, 强化治疗 2 个月。排除标准:① 1 型糖尿病、妊娠糖尿病、其他特殊类型 DM 患者; 糖尿病视网膜病变患者; ② 患有多发性神经炎、吉兰巴雷综合征、中枢神经及

脊神经病变、严重肝肾衰竭等其他病因引起的神经病变者; 癫痫及有癫痫病史的患者; ③ 有服用异烟肼、利奈唑胺等引起周围神经病变的用药物史患者; 以及应用抗胆碱能药物等引起自主神经病变的用药物史患者。

本研究经医院伦理委员会批准通过, 入选患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

3 组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 3 组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data among the three groups

(n=39)

组别	性别(例数, %)		年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	DM 病程($\bar{x} \pm s$, 年)	吸烟史(例数, %)	糖化血红蛋白($\bar{x} \pm s$, %)
	男性	女性				
TB 组	27(69.23)	12(30.77)	54.78±9.16	—	21(53.84)	—
DPN 组	28(71.79)	11(28.21)	56.43±10.82	8.91±1.95	20(51.28)	7.22±0.46
DPNTB 组	26(66.67)	13(33.33)	55.78±10.17	9.07±1.83	19(48.71)	7.25±0.39
$\chi^2/F/t$ 值	1.322		0.642	1.302	3.725	0.612
P 值	0.516		0.959	0.196	0.155	0.991

1.2 研究方法 制定统一的表格, 记录所有入组患者的一般资料, 包括性别、年龄、身高、体重、DM 病程、糖化血红蛋白、肝肾功能、血常规、红细胞沉降率等指标; 用药前视野、视力、眼底及光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT) 检查均正常并经眼科会诊能够应用乙胺丁醇。所有入选患者均签密切监测血常规、肝肾功能、电解质、甲状腺功能、视野、视力、眼底及 OCT 等指标, 严密监测过敏等药物不良反应。

1.3 研究指标 用药前及强化治疗 2 个月后对患者进行神经电生理检查, 记录 3 组治疗前后下肢腓浅神经和腓肠神经的感觉神经传导速度, 下肢腓深神经、腓浅神经、腓总神经、胫神经及股神经的运动神经传导速度。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 22.0 统计软件分析数据。计数资料比较采用 χ^2 检验; 计量资料比较采用 t 检验、单因素方差分析和 SNK- q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组下肢感觉神经传导速度比较 治疗前, 3

组腓浅神经和腓肠神经感觉神经传导速度差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 应用异烟肼治疗后, TB 组和 DPNTB 组下肢腓浅神经及腓肠神经感觉神经传导速度慢于治疗前; 且 DPNTB 组下肢腓浅神经及腓肠神经感觉神经传导速度慢于 TB 组和 DPN 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 3 组下肢运动神经传导速度比较 治疗前后各组间复查腓深神经、腓浅神经、腓总神经、胫神经、股神经运动神经传导速度差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 3 组下肢感觉神经传导速度比较

Table 2 Comparison of sensory nerve conduction velocity of the lower limbs among the three groups

(n=39, $\bar{x} \pm s$, m/s)

组别	腓浅神经		腓肠神经	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TB 组	43.18±3.27	34.36±7.43 *	43.25±3.12	36.31±7.24 *
DPN 组	33.83±4.70	33.54±4.99	36.94±6.67	36.92±7.16
DPNTB 组	32.85±5.78	28.90±9.88 * # Δ	34.69±3.47	29.95±7.04 * # Δ
F 值	1.937	58.028	2.766	63.296
P 值	0.153	<0.001	0.071	<0.001

* P 值 < 0.05 与同组治疗前比较 (配对 t 检验) # P 值 < 0.05 与 TB 组比较 ΔP 值 < 0.05 与 DPN 组比较 (SNK- q 检验)

表3 3组下肢运动神经传导速度比较

Table 3 Comparison of motor nerve conduction velocity of lower limbs among the three groups

(n=39, $\bar{x} \pm s$, m/s)

组别	腓深神经		腓浅神经		腓总神经	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TB组	51.83±8.32	51.47±13.50	51.97±6.74	51.94±12.21	54.78±5.14	53.71±4.23
DPN组	53.47±7.87	52.86±10.61	53.53±6.64	53.92±10.53	53.97±5.30	52.94±5.51
DPNTB组	52.67±8.61	52.34±12.32	52.94±6.62	52.07±11.31	55.33±5.52	54.97±10.07
F值	1.337	1.406	1.363	2.125	1.383	1.723
P值	0.267	0.250	0.260	0.125	0.255	0.184
组别	胫神经		股神经			
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TB组	52.31±5.33	52.47±13.50	54.52±8.17		53.94±12.21	
DPN组	50.69±6.84	50.86±10.61	54.81±8.08		53.92±10.53	
DPNTB组	51.67±5.52	51.34±12.32	52.92±6.75		51.06±11.31	
F值	1.617	0.898	0.843		1.889	
P值	0.203	0.410	0.433		0.156	

3 讨 论

DPN是DM常见的慢性并发症,其发病机制尚不明确。目前公认发病机制可能有,①代谢:多元醇通路、己糖胺途径、糖基化终产物通路异常,影响神经元细胞、神经胶质细胞的线粒体的氧化还原状态,导致炎症信号增强、神经营养因子缺乏,促进神经细胞凋亡^[10]。②肠道微生物:肠道微生态紊乱可诱发一系列炎症反应,增加胰岛素抵抗,最终导致DM及并发症的进展^[11]。③遗传基因及糖尿病药物影响:如促进神经修复及再生的CCL2/CCR2基因表达异常;妨碍维生素B₁₂吸收的DM药物二甲双胍均会影响到神经病变的发生发展。④DPN的发生与免疫介导的神经毒性有关:DNP的病理以轴突变性为主,逐渐进展出现神经脱髓鞘,均与T淋巴细胞免疫相关^[12]。⑤维生素B₆(Vitamin B₆,VB₆)缺乏:有研究发现,DPN组VB₆水平明显低于DM组,且2组之间的差异有统计学意义,提示VB₆的缺乏促进DPN的发生和发展^[13]。VB₆防止胰岛β细胞功能受损^[14],延缓DM进展。活性VB₆是由3种VB₆和VB₆的5-磷酸脂体现的,VB₆主要的活性辅酶形式是5-磷酸吡哆醛(pyridoxal 5-phosphate,PLP)。PLP作为辅酶,在神经元兴奋性、葡萄糖异生^[15]、氨基酸代谢及脂代谢方面都起重要作用。因此,当VB₆不足和缺乏时,其活性辅酶形式PLP也会降低,进而引起神经病变及糖脂异常^[16],而长期的糖脂异常会诱发和(或)加重DPN。

TB是常见的呼吸道传染性疾病,DM患者免疫力下降,更易并发肺结核。在临床预防和治疗TB时,异烟肼是一线抗结核药物。在临床用药中,发现异烟肼可引起周围神经病,但机制尚不明确。可能

机制:一是与患者VB₆缺乏有关,异烟肼化学结构与VB₆相似,与同一酶相互竞争,对VB₆的吸收利用产生影响;二是VB₆排出增多,异烟肼与VB₆形成复合物从肾脏排出增多,导致VB₆缺乏^[17]。另外,异烟肼引起周围神经病变还与异烟肼代谢过程有关。异烟肼的代谢依赖于N-乙酰基转移酶2(N-acetyltransferase 2, NAT2)的乙酰化过程,NAT2存在于肝脏中,呈基因多态性。依据不同的乙酰化能力,将NAT2基因代谢型分为慢乙酰化代谢型、中间乙酰化代谢型和快乙酰化代谢型。研究发现,相同剂量异烟肼,患者的代谢类型不同,异烟肼的血药浓度不同,表现为快代谢型最低,而慢代谢型最高;而异烟肼主要代谢产物乙酰异烟肼血药浓度则相反,快代谢型最高,慢代谢型最低^[18-19]。因此,慢代谢型患者的异烟肼血药浓度高,疗效好,但同时不良反应如肝损害和周围神经损害发生率也升高。异烟肼引起的周围神经病变,临床表现为对称性肢体麻木、疼痛,远端重于近端,常表现为手套袜样感觉异常与DPN临床表现相似,难以区分。神经电生理检查表现为对称性周围感觉神经受累,运动神经受累少见,亦与DPN类似。

本研究结果显示,DPNTB组患者腓浅神经和腓总神经感觉神经速度较TB组和DNP组明显减慢,提示应用异烟肼后有加重DPN的风险。而DPNTB组腓深神经、腓浅神经、腓总神经、胫神经、股神经运动神经传导速度较TB组、DPN组无明显区别,差异无统计学意义。异烟肼与DM引起的神经病变均以感觉神经受累为主,对运动神经传导速度影响不大。推测合并DPN的肺结核患者应用异烟肼导致感觉神经传导速度更慢的机制:一是与患者异烟肼基因代谢型相关;二是与异烟肼对VB₆代

谢影响有关;三是合并 DM 患者,除有异烟肼引起神经病变相关因素,还有 DM 引起神经病变相关机制的双重打击。因此,在应用异烟肼抗结核治疗过程中,对患者进行异烟肼代谢型进行详细分类,检测异烟肼、VB₆ 血药浓度,控制血糖,尤为重要。同时,根据患者异烟肼带代谢分型来明确异烟肼用量,及有无必要同时给予 VB₆ 治疗,均有待进一步研究。以达到预防神经病变发生,减少因重度神经病变导致停用异烟肼而引发结核耐药,尤其是对于合并 DM、DPN 的患者高危患者进行用药前评估更为重要。本研究也提示在临床工作中,应用异烟肼治疗 TB 时,应定期监测患者感觉神经传导速度,利于早发现及干预,避免严重神经病变并发症发生;对于合并有严重 DPN 的肺结核患者,更应酌情选择异烟肼治疗,避免神经病变加重被迫停药,引发结核耐药,增加治疗难度;如必须应用异烟肼抗结核治疗时,对于营养不良、DM 尤其合并神经病变者、酗酒、慢性肝病或尿毒症等易发生 VB₆ 缺乏的高危患者,建议常规补充 VB₆^[20]。

[参考文献]

- [1] 王萧冉,戴振威,曹雪芳,等.糖尿病合并结核潜伏感染的研究热点与趋势分析[J].现代预防医学,2022,49(15):2763—2767.
- [2] 《中国老年 2 型糖尿病防治临床指南》编写组.中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2022 年版)[J].中国糖尿病杂志,2022,30(1):2—51.
- [3] 万芳.2 型糖尿病周围神经病变的影响因素分析[J].中国医药指南,2022,20(31):69—71,75.
- [4] Pan Q, Li Q, Deng W, et al. Prevalence of and risk factors for peripheral neuropathy in Chinese patients with diabetes: a multicenter cross-sectional study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 617.
- [5] 周楠,王娜,曹力仁,等.木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变的研究进展[J].中医临床研究,2023,15(17):49—52.
- [6] Ochieng JM, Crist JD. Social determinants of health and health care delivery: African American women's T2DM self-management[J]. *Clin Nurs Re*, 2021, 30(3): 263—272.
- [7] Carmichael J, Fadavi H, Ishibashi F, et al. Advances in screening, early diagnosis and accurate staging of diabetic neuropathy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 671257.
- [8] 韦柳迎,文乐敏.糖尿病与肺结核共病的研究进展[J].大众科技,2023,25(8):124—127,164.
- [9] van Crevel R, Koesoemadinata R, Hill PC, et al. Clinical management of combined tuberculosis and diabetes[J]. *Int J Tuber Lung Dis*, 2018, 22(12): 1404—1410.
- [10] 中华医学会糖尿病分会神经并发症学组.糖尿病神经病变诊治专家共识(2021 年版)[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(6):499—515.
- [11] 赵卫华,马亮.探讨葛根苓连汤对 2 型糖尿病湿热证肠道菌群的影响[J].药品评价,2020,17(9):11—12,19.
- [12] Kaur P, Kotru S, Singh S, et al. Role of miRNAs in diabetic neuropathy: mechanisms and possible interventions[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3): 1836—1849.
- [13] 张继荣,高强,于卫刚,等.维生素 B6 与糖尿病周围神经病变关系的研究进展[J].中国老年学杂志,2010,30(11):1609—1611.
- [14] Mulay P, Chen C, Krishna V. Enzyme-independent catabolism of cysteine with pyridoxal 5'-phosphate[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 312.
- [15] Mascolo E, Verni F. Vitamin B6 and diabetes: relationship and molecular mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3669.
- [16] 靳根权,叶酸,维生素 B12 和维生素 B6 摄入与糖尿病的关系研究[D].青岛:青岛大学,2021.
- [17] 张铁英,李嫚,常明则,等.4 例异烟肼致周围神经病患者的电生理特点及文献复习[J].临床医学研究与实践,2020,5(2): 3—4.
- [18] Hong BL, D' Cunha P, Li P, et al. A systematic review and meta-analysis of isoniazid pharmacokinetics in healthy volunteers and patients with tuberculosis [J]. *Clin Ther*, 2020, 42(11): e220—e241.
- [19] Fredj NB, Romdhane HB, Woillard JB, et al. Population pharmacokinetic model of isoniazid in patients with tuberculosis in Tunisia[J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 104: 562—567.
- [20] Prasad R, Singh A, Gupta N. Adverse drug reactions in tuberculosis and management[J]. *Indian J Tuberc*, 2019, 66(4): 520—532.

(本文编辑:赵丽洁)