

· 综述 ·

肥胖对新型冠状病毒肺炎患者的影响

迪丽清娜·迪力木拉提¹ 张君宜^{1,2} 曲伸¹¹ 同济大学附属第十人民医院内分泌科 200072; ² 南京医科大学 211166

通信作者: 曲伸, Email: qushencn@hotmail.com

【摘要】 2020 年初,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)席卷全球,主要累及老年人及慢性病人群,肥胖者也不例外。新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染住院者的数据分析结果表明,肥胖住院患者比其他住院患者预后更差。许多研究强调了肥胖在 SARS-CoV-2 感染中有重要影响。其主要作用机制可能包括影响病毒的传染性、增加人类血管紧张素转换酶 2(ACE2)的表达、激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路、使免疫系统更易受损、加剧炎症反应。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎;肥胖症;体重指数;肥胖悖论

基金项目: 国家科技部重点研发计划(2018YFC1314100, 2016YFC1305600); 国家自然科学基金(81970677); 同济大学“中央高校基本科研业务费专项资金”(22120190210); 上海市科委基金(19DZ1910200, 18411951803, 17DZ1910603)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200706-07014

Effects of obesity on patients with COVID-19 Diliqingna · Dilimulati¹, Zhang Junyi^{1,2}, Qu Shen¹.

¹ Department of Endocrinology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China; ² Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

Corresponding author: Qu Shen, Email: qushencn@hotmail.com

【Abstract】 The coronavirus disease 2019 (COVID-19), which swept the world at the end of 2019, mainly affected the elderly and those with chronic diseases, not excepting obesity. The results of the analysis of the data in regard to the inpatients who infected severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) showed that inpatients with obesity had a worse prognosis than the rest of inpatients. Many studies have emphasized that obesity plays an important role in SARS-CoV-2 infection. The main mechanisms may include affecting the contagiousness of the virus, increasing the expression of human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), hyperactivating mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway, making the immune system more vulnerable and enhancing inflammation.

【Keywords】 COVID-19; Obesity; Body mass index; Obesity paradox

Fund program: National Key R&D Program of China (2018YFC1314101, 2016YFC1305600); National Natural Science Foundation of China (81970677); The Fundamental Research Funds for the Central Universities of Tongji University (22120190210); Shanghai Committee of Science and Technology, China (19DZ1910200, 18411951803, 17DZ1910603)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200706-07014

自 2020 年初首次出现以来,新型冠状病毒(SARS-CoV-2)大流行已被证明是对医疗保健系统的挑战。在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)危重患者中,肥胖是最普遍的基础疾病之一^[1]。因此,明确肥胖患者感染 SARS-CoV-2 的临床特点及其作用机制,积极管理肥胖患者,对于疫情防控有重要意义。

1 肥胖患者感染 SARS-CoV-2 的临床特点

肥胖患者在感染 SARS-CoV-2 后临床症状更严

重,更容易出现发热、咳嗽、呼吸困难的症状,且常伴随心动过速和低氧血症。与正常体重者相比,肥胖患者住进重症监护室(ICU)治疗或死亡的风险增加^[2]。

1.1 肥胖 COVID-19 患者危重率更高 一项纳入 112 例 COVID-19 患者的中国临床研究显示,体重指数(BMI)在 COVID-19 危重组和死亡组中更高,COVID-19 危重组患者的 BMI [25.5 (23.0, 27.5) kg/m²] 明显高于普通组 [22.0 (20.0, 24.0) kg/m²]。

死亡患者中, BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ 的患者占 88.24%, 明显高于治愈患者的 18.95%^[3]。然而, 也有队列研究显示, 虽然肥胖 COVID-19 患者比非肥胖患者更有可能住进 ICU, 但两组之间的死亡率没有显著差异^[4]。

1.2 肥胖 COVID-19 患者机械通气需求率高 在 COVID-19 患者中, 肥胖患者对机械通气的需求更大, 需要更多供氧设备和气管插管治疗。这可能是由于肥胖患者肺总量、功能残气量、肺活量减少, 胸膜腔内压和上下气道阻力增高。Simonnet 等^[5]发现, 在重症监护的 COVID-19 患者中, 有创机械通气 (IMV) 的需求随 BMI 的增高而增加, 在 BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ 的肥胖患者中 85.7% 需要有创机械通气治疗。而在 BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ 、 $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ 、 $30 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 35 \text{ kg/m}^2$ 的患者中, 需要有创机械通气的比例分别是 47.1%、60.4%、75%。因此, 相比超重和轻度肥胖的 COVID-19 患者, 中、重度肥胖的 COVID-19 患者发生缺氧性呼吸衰竭的风险更高。

1.3 肥胖增加中青年人的 SARS-CoV-2 感染风险 尽管年龄小于 60 岁的中青年人群通常被认为是 SARS-CoV-2 感染的低风险人群, 但研究表明, 肥胖似乎增加中青年人的感染风险。Lighter 等^[6]发现, 在年龄 < 60 岁的患者中, BMI 在 $30 \sim 34 \text{ kg/m}^2$ 的患者入院接受重症监护的概率是非肥胖患者的 1.8 倍。同样, BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ 且年龄 < 60 岁的患者入院接受重症监护的概率是非肥胖患者的 3.6 倍。

2 肥胖加重 SARS-CoV-2 感染的可能机制

2.1 对病毒传染性的影响 肥胖提供了病毒存活、复制、发展的有利环境, 提高了病毒的存活能力, 能诱导更严重的疾病。研究发现, 肥胖个体受损的免疫系统会导致干扰素的产生延迟, 这使病毒有机会复制更多的 RNA, 还可能允许潜在的致病性病毒随机变异^[7]。这也能解释相对于普通 COVID-19 患者, 为什么危重 COVID-19 患者中肥胖率更高。

2.2 对血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 的影响 研究发现, SARS-CoV-2 和 ACE2 受体关系密切, SARS-CoV-2 通过其表面的 S 蛋白与 ACE2 受体结合进入宿主细胞。ACE2 在肾脏、心脏、肺脏组织中均有表达。有关研究发现, ACE2 在脂肪组织的表达高于肺组织^[8]。然而, 脂肪细胞中的 ACE2 蛋白表达在肥胖和非肥胖个体中没有差异, 但考虑到肥胖患者的脂肪组织体积更大, 所以肥胖患者的脂肪组织中

ACE2 的表达量增加。

2.3 对哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 通路的影响 mTOR 是一种重要的信号分子, 可调节真核细胞的生长和增殖。体内和体外的研究发现, 肥胖和营养过剩都能在多种组织中诱导 mTOR 的慢性超活化。mTOR 有两种复合体, 分别是 mTOR 复合物 (mTORC) 1 和 mTORC2, mTORC1 可促进形成真核翻译起始因子 4F (eIF4F) 复合体, 进而上调 mRNA 帽依赖性翻译蛋白质。由于肥胖状态能过度激活这个对冠状病毒复制起重要作用的通路, SARS-CoV-2 可能会在肥胖宿主中利用超活化的 mTOR 通路进行翻译和复制。因此, 肥胖患者体内可能会加速复制病毒 mRNA, 从而增加对 SARS-CoV-2 的易感性^[9]。

2.4 对免疫系统的影响 肥胖是一种轻度慢性炎症反应状态, 不仅可以导致代谢性疾病, 还会使免疫系统更易受损, 因此, 肥胖患者对疫苗、抗病毒药、抗菌药反应较差。最近的研究发现, 肥胖对免疫和病原体防御有重大影响, 包括破坏淋巴组织的完整性、改变白细胞的表型和活性、影响先天性免疫和获得性免疫反应^[10]。在流感病毒感染中, 肥胖已被证明能损害患者的特异性免疫应答, 导致特异性记忆 CD8⁺ T 细胞的减少, 肺部病毒滴度增高, 肺部损伤加重, 死亡率增高, 也可影响疫苗的有效性。

2.5 肥胖的炎症反应作用 肥胖患者的轻度炎症反应是由脂肪细胞缺氧和功能障碍所决定的, 导致促炎细胞因子分泌增多, 如肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-6, 而这些促炎细胞因子会招募更多巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞, 创造一个自动再生的炎症反应循环^[11]。同时, SARS-CoV-2 感染会引起“细胞因子风暴”, 可导致急性呼吸窘迫, 甚至是多器官功能衰竭。“细胞因子风暴”是一种免疫过度激活的现象, 与细胞因子释放综合征 (CRS) 非常类似, 主要特征为 IL-6 和干扰素 (IFN)- γ 等促炎性细胞因子的增多, 可引起与免疫激活相关的临床症状, 如一般全身不适、肌痛、发热到严重器官中毒、呼吸衰竭、死亡^[12]。因此, 考虑到肥胖患者机体内的促炎环境, 感染 SARS-CoV-2 后可能暴露于更高循环水平的炎症反应环境。

3 肥胖相关并发症对 COVID-19 的影响

肥胖患者中, 代谢性疾病的发病率明显升高, 如

糖尿病、高血压、心血管疾病、代谢相关脂肪肝病等。这些肥胖相关疾病对人体抗感染能力有很大影响,导致肥胖患者感染 SARS-CoV-2 后易加重病情。

3.1 糖尿病、高血压和心血管疾病 相关研究发现,治疗糖尿病、高血压、心力衰竭等疾病时,使用的血管紧张素受体阻滞剂(ARBs)或血管紧张素转换酶抑制剂(ACEIs)会增加ACE2的表达,可能增加SARS-CoV-2的感染风险和严重程度^[13]。但也有报道称,伴有糖尿病的COVID-19患者的不良预后与ARBs或ACEIs的不适当停用相关。目前,此种质疑尚无有力证据,建议继续服用这些药物治疗COVID-19患者。

3.2 代谢相关脂肪肝病 肥胖患者经常遇到的另一种临床情况是代谢相关脂肪肝病(MAFLD)。Zheng等^[14]发现,肥胖MAFLD患者与非肥胖MAFLD患者相比有更严重的COVID-19并发症,肥胖MAFLD患者感染SARS-CoV-2发生危重症的风险增加1~6倍。在MAFLD的情况下,在校正了年龄、性别、吸烟、糖尿病、高血压、血脂异常等因素后,肥胖仍然是COVID-19严重程度的一个重要危险因素。

4 肥胖悖论

在普通人群中,肥胖是一个公共健康问题,并且显著增加了心力衰竭和肿瘤的患病率。而在已有慢性心力衰竭或肿瘤的患者中,超重和轻、中度肥胖患者的生存率显著提高,这被称为“肥胖悖论”^[15-16]。一些病理生理学机制可以解释肥胖悖论:肥胖引起的轻度慢性炎症反应可以保护器官免受进一步损伤。肥胖可以防止肿瘤和慢性疾病患者因体重减轻而导致的恶病质。一项荟萃研究分析了普通人群和COVID-19人群的肥胖率^[17],发现许多研究中,COVID-19人群中肥胖率并不比普通人群高,但COVID-19危重症患者中肥胖率高于普通人群。不可忽视的是,现在全球肥胖率越来越高,美国肥胖率高达42.4%,中国成年居民超重率和肥胖率分别为34.3%和16.4%。所以不能单纯因COVID-19患者的肥胖率高而认为肥胖是感染SARS-CoV-2的高危因素。应考虑到肥胖人群中除了代谢异常性肥胖(MUO),还存在一部分代谢健康型肥胖人群(MHO),他们营养状况可能比低体重人群要好,所以生存率较高^[18]。同时,BMI包含脂肪量和肌肉量,为了更全面地分析患者的身体结构,应结合患者

的体脂率和生物电阻抗矢量分析,而不能单纯把BMI作为肥胖症的评价指标^[19]。可以推测,部分超重和轻度肥胖可能对COVID-19有一定的保护作用,而中、重度肥胖伴代谢性疾病的患者感染SARS-CoV-2后病危率较高。

5 肥胖 COVID-19 患者的临床应对

5.1 肥胖 COVID-19 患者的营养支持和临床护理 在营养支持上应综合考虑肥胖患者的情况制定最佳的疗法。肥胖患者会有微量元素的缺乏,还会抑制人体骨骼肌的合成代谢,导致低去脂体重、少肌性肥胖和相关不良预后^[20]。所以,为肥胖患者制定限制能量摄入且降低体重的最佳营养支持是非常重要的。在2019年欧洲重症营养指南(ESPEN)建议肥胖患者选择高蛋白饮食^[21]。肥胖COVID-19患者的治疗、护理过程中,要注意患者体重、血糖、血脂的变化,并给予相应的治疗措施。临床用药时,肥胖患者脂肪组织更多,细胞外容积更大,而这些因素会影响药物动力学,因此要合理控制肥胖患者的药物剂量。同时,肥胖患者在饮食上要注意科学搭配各种食物,同时进行适当的运动。

5.2 肥胖 COVID-19 患者的重症监护 肥胖 COVID-19患者有应用医疗器械的困难,过度肥胖将增加肺部超声的检查难度,并且计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)设备有体重的限制^[22],这些因素可能导致肥胖患者在晚期才能被诊断,因而有更高的危重率。另外,重度肥胖患者的气管插管、插入导尿管、建立静脉通道等临床操作难度大,医护人员搬运和护理肥胖患者时更为困难,医院重症监护病房的设计不适合肥胖患者。所以肥胖患者需要特殊的搬运设备和病房,但大多数医院并不具备这些医疗设备。故而,肥胖 COVID-19 患者的治疗更具难度且预后较差。

综上所述,COVID-19和肥胖两大流行病的碰撞,敲响了警钟,提醒研究者要关注肥胖人群。临床上要区分MHO和MUO患者,中、重度肥胖伴代谢性疾病患者感染SARS-CoV-2的风险更高,且病情更为复杂。所以肥胖患者需要加强锻炼,提高免疫力,预防感染。同时,医院和医护人员应更加重视对肥胖患者的治疗,降低其感染后的死亡风险。本文中的数据 and 资料有限,还需要对更大样本的人群进行回顾性研究来搜集肥胖和COVID-19有关的流行

病学证据,同时,有关的病理生理机制研究也是必不可少的,这些可以为肥胖患者 COVID-19 的预防和治疗提供新的临床证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Zhou Y, Yang Q, Chi J, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 99: 47-56. DOI: 10. 1016/j. ijid. 2020. 07. 029.
- [2] Hajifathalian K, Kumar S, Newberry C, et al. Obesity is associated with worse outcomes in COVID-19; analysis of early data from New York City [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2020, 28 (9): 1606-1612. DOI: 10. 1002/oby. 22923.
- [3] 彭昱东, 孟凯, 官红权, 等. 心血管病患者感染新型冠状病毒肺炎 112 例临床特点及转归 [J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48 (6): 450-455. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112148-20200220-00105.
- [4] Biscarini S, Colaneri M, Ludovisi S, et al. The obesity paradox: analysis from the SMAteo COvid-19 REgistry (SMACORE) cohort [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30 (11): 1920-1925. DOI: 10. 1016/j. numecd. 2020. 07. 047.
- [5] Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2020, 28 (7): 1195-1199. DOI: 10. 1002/oby. 22831.
- [6] Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71 (15): 896-897. DOI: 10. 1093/cid/ciaa415.
- [7] Honce R, Karlsson EA, Wohlgemuth N, et al. Obesity-related microenvironment promotes emergence of virulent influenza virus strains [J]. *mBio*, 2020, 11 (2): e03341-19. DOI: 10. 1128/mBio. 03341-19.
- [8] Ryan PM, Caplice NM. Is adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation, and cytokine amplification in coronavirus disease 2019? [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2020, 28 (7): 1191-1194. DOI: 10. 1002/oby. 22843.
- [9] Bolourian A, Mojtahedi Z. Obesity and COVID-19: the mTOR pathway as a possible culprit [J]. *Obes Rev*, 2020, 21 (9): e13084. DOI: 10. 1111/obr. 13084.
- [10] Karlsson EA, Sheridan PA, Beck MA. Diet-induced obesity in mice reduces the maintenance of influenza-specific CD8⁺ memory T cells [J]. *J Nutr*, 2010, 140 (9): 1691-1697. DOI: 10. 3945/jn. 110. 123653.
- [11] Vieira-Potter VJ. Inflammation and macrophage modulation in adipose tissues [J]. *Cell Microbiol*, 2014, 16 (10): 1484-1492. DOI: 10. 1111/cmi. 12336.
- [12] 陈成, 张小容, 鞠振宇, 等. 新型冠状病毒肺炎引发细胞因子风暴的机制及相关免疫治疗研究进展 [J]. *中华烧伤杂志*, 2020, 36 (06): 471-475. DOI: 10. 3760/cma. j. cn501120-20200224-00088.
- [13] Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (4): e21. DOI: 10. 1016/S2213-2600(20)30116-8.
- [14] Zheng KI, Gao F, Wang XB, et al. Letter to the editor: obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease [J]. *Metabolism*, 2020, 108: 154244. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2020. 154244.
- [15] Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the obesity paradox in heart failure [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2018, 61 (2): 151-156. DOI: 10. 1016/j. pcard. 2018. 05. 005.
- [16] Lennon H, Sperrin M, Badrick E, et al. The obesity paradox in cancer: a review [J]. *Curr Oncol Rep*, 2016, 18 (9): 56. DOI: 10. 1007/s11912-016-0539-4.
- [17] Buscemi S, Buscemi C, Batsis JA. There is a relationship between obesity and coronavirus disease 2019 but more information is needed [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2020, 28 (8): 1371-1373. DOI: 10. 1002/oby. 22883.
- [18] Cheng FW, Gao X, Mitchell DC, et al. Metabolic health status and the obesity paradox in Older Adults [J]. *J Nutr Gerontol Geriatr*, 2016, 35 (3): 161-176. DOI: 10. 1080/21551197. 2016. 1199004.
- [19] Halasz G, Leoni ML, Villani GQ, et al. Obesity, overweight and survival in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia: is there an obesity paradox? preliminary results from Italy [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 2047487320939675. DOI: 10. 1177/2047487320939675.
- [20] Guillet C, Masgrau A, Walrand S, et al. Impaired protein metabolism: interlinks between obesity, insulin resistance and inflammation [J]. *Obes Rev*, 2012, 13 Suppl 2: 51-57. DOI: 10. 1111/j. 1467-789X. 2012. 01037. x.
- [21] Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38 (1): 48-79. DOI: 10. 1016/j. clnu. 2018. 08. 037.
- [22] Rebelos E, Moriconi D, Viridis A, et al. Letter to the editor: importance of metabolic health in the era of COVID-19 [J]. *Metabolism*, 2020, 108: 154247. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2020. 154247.

(收稿日期: 2020-07-06)