

· 综述 ·

新型冠状病毒肺炎与糖尿病:我们何去何从?

相萍萍 韦晓 刘超

南京中医药大学附属中西医结合医院,江苏省中医药研究院 210028

通信作者:刘超,Email: liuchao@nfm.cn.com

【摘要】 新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎,又称COVID-19)是危害全球的流行性疾病,其与糖尿病的关系研究甚少。糖尿病是新冠肺炎最常见的并发症之一,糖尿病患者免疫功能障碍、促炎性细胞因子环境、血管紧张素转换酶 2 表达降低及低血糖反应等与新冠肺炎的不良预后密切相关。而严重急性呼吸综合征病毒 2(SARS-CoV-2)直接损伤胰岛 β 细胞、加剧胰岛素抵抗、诱发糖尿病酮症酸中毒、引起低钾血症等均加重糖尿病患者血糖异常。总之,新冠肺炎加重血糖异常,血糖异常又恶化新冠肺炎的病情,新冠肺炎与糖尿病的双向作用形成了恶性循环。故需采取有效的预防、治疗措施,确保控制糖尿病患者的血糖水平。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎;糖尿病;严重急性呼吸综合征病毒 2;血管紧张素转化酶 2

基金项目:江苏省中医药领军人才(SLJ0209);国家中医药管理局重大疑难疾病中西医临床协作试点项目(2018)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20201116-11033

New coronavirus pneumonia and diabetes: Where shall we go? Xiang Pingping, Wei Xiao, Liu Chao. Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China
Corresponding author: Liu Chao, E-mail: liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 New coronavirus pneumonia (or coronavirus disease 2019, COVID-19) is an epidemic disease that endanger the world. The relationship between COVID-19 and diabetes has been poorly studied. Diabetes is one of the most common complications of COVID-19. Diabetic patients' immune dysfunction, pro-inflammatory cytokine environment, reduced expression of angiotensin-converting enzyme 2 and hypoglycemia are closely related to the poor prognosis of COVID-19. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly damages pancreatic islet β cells, aggravates insulin resistance, induces diabetic ketoacidosis, and causes hypokalemia, all of which aggravate the blood sugar in diabetic patients. In short, the two-way interaction between COVID-19 and diabetes mellitus sets up a vicious cycle wherein COVID-19 leads to worsening of dysglycemia and diabetes mellitus, which in turn exacerbates the severity of COVID-19. Therefore, it is imperative that people with diabetes mellitus need to take effective preventive and therapeutic measures to ensure that the blood sugar level is well controlled.

【Keywords】 COVID-19; Diabetes; SARS-COV-2; ACE2

Fund program: The Leading Talents of Traditional Chinese Medicine in Jiangsu Province (no. SLJ0209); The State Administration of Traditional Chinese Medicine Pilot Project of Clinical Collaboration between Traditional Chinese and Western Medicine for Major and Intractable Diseases(2018)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20201116-11033

新型冠状病毒肺炎,又称“冠状病毒病 2019”(coronavirus disease 2019, COVID-19),是由严重急性呼吸综合征病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染所致的肺炎。截止目前,全球超过 200 个国家和地区确诊了共计 265 194 191 例病例^[1],夺走了 5 254 116 多人的生

命,给人类的健康与公共卫生安全带来巨大的威胁。糖尿病是严重或致命的 SARS-CoV-2 感染的主要合并症,既往研究显示^[3],香港 75 岁及以上糖尿病患者因肺炎而死亡的比率已超过该年龄组的心血管疾病和癌症死亡率。全球严重的糖尿病负担以及 SARS-CoV-2 呈现的高致病性,凸显了了解糖尿病与

SARS-CoV-2 关系的重要性。但关于 COVID-19 与糖尿病的相关研究寥寥无几,故本文拟综述相关文献,探讨 COVID-19 与糖尿病间的复杂关系。

1 糖尿病增加 COVID-19 的不良预后

糖尿病促发感染并增加不良预后风险,糖尿病是病毒感染者疾病严重程度和死亡等不良预后的重要预测指标。2009 年甲型流感(H1N1)爆发后,糖尿病患者的住院风险较常人增加了 3 倍,因病情加重需进入 ICU 的风险也增加 3 倍^[4],提示糖尿病患者感染病毒后,出现危重症的风险更高。不仅如此,糖尿病和高血糖还是严重急性呼吸系统综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)患者死亡的独立预测因素^[5]。本次疫情中,患有慢性疾病(包括糖尿病)的老年患者患严重 COVID-19 和死亡的风险更高^[5]。

荟萃分析显示,中国 COVID-19 患者的糖尿病患病率为 10.3%^[6],略低于 2020 年报告的全国 11.2% 的患病率^[7]。意大利的一项研究也发现了类似的情况。该研究中 COVID-19 患者的糖尿病患病率为 8.9% (平均年龄 65.3 岁),而 2018 年该地区 55~75 岁(平均年龄 65 岁)的糖尿病患病率为 11.0%。故尚无证据表明糖尿病患者罹患 COVID-19 的风险增加。但研究显示,糖尿病是 COVID-19 病情进展和不良预后的重要危险因素^[8]。

首先,糖尿病患者存在免疫功能障碍。胰岛素分泌减少和胰岛素敏感性下降导致高血糖发生,进而引起一系列代谢异常,如晚期糖基化终末产物(AGEs)的形成增加,蛋白激酶 C 亚型的激活,以及多元醇和己糖途径的激活,导致超氧化物产生增加,激活炎症途径,导致免疫系统功能障碍^[9]。固有免疫方面,T2DM 的中性粒细胞功能受损,炎症 M1 巨噬细胞增多,自然杀伤细胞表型异常,炎症树突状细胞增多,导致第一道防线改变,引起炎症反应增强,T 细胞反应异常。适应性免疫方面,T2DM 的 $\gamma\delta$ T 细胞功能降低,炎症 T 辅助细胞,如 Th17、Th22 增加,调节性 T 细胞减少,B 细胞功能受损等,导致组织修复及调节反应能力减弱^[9]。免疫系统是抵抗 SARS-CoV-2 的关键防线,糖尿病患者原本已损伤的免疫系统不可避免的再次受到攻击,导致病原体在宿主内迅速增殖,这或许是糖尿病加重 COVID-19 的重要原因。

其次,糖尿病是一种慢性炎症性疾病,以多种代谢和血管异常为特征,并影响机体对病原体的反应。

高血糖和胰岛素抵抗促进 AGEs 和促炎细胞因子的合成增加、加剧氧化应激,还刺激黏附分子的产生,介导组织炎症反应,导致糖尿病患者感染倾向更高、预后更差^[10]。合并糖尿病的 COVID-19 患者体内细胞因子过度激活与释放,血清白细胞介素(Interleukin, IL)-6、C 反应蛋白和铁蛋白水平明显高于非糖尿病患者^[11],更容易受到细胞因子风暴的影响,最终导致急性呼吸窘迫综合征、休克等。此外,胰岛素抵抗、T2DM 与内皮功能障碍、血小板聚集和激活增强有关,这些异常均导致了高凝状态。T2DM 中,除了先前讨论的显著炎症反应过程外,还会发生凝血和纤溶的失衡,凝血因子水平升高,纤溶系统受到相对抑制。研究显示合并糖尿病的 COVID-19 患者的 D-二聚体水平高于非糖尿病患者^[11],这意味着机体的凝血系统过度激活,可能引发致命的血栓栓塞并最终导致死亡。

第三,血管紧张素转化酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)降低。ACE2 是 SARS-CoV-2 的主要受体之一^[13],其广泛表达于肺(特别是 II 型肺泡细胞)、肾、肠和血管内皮细胞。ACE2 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)中的关键酶,催化血管紧张素 II(angiotensin, Ang II)转化为血管紧张素(angiotensin, Ang) 1-7。ACE2/Ang(1-7)系统具有重要的抗炎和抗氧化作用,保护肺免受急性呼吸窘迫综合征的侵袭^[14]。ACE2 基因敲除的小鼠出现显著的炎症细胞浸润、血管通透性增加、肺水肿和出血^[14]。病毒 S 蛋白与跨膜 ACE2 蛋白胞外区的相互作用促进了 SARS-CoV-2 进入细胞,随后下调了细胞表面 ACE2 的表达,可能是导致肺损伤加重的原因之一。链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠肺中 ACE2 表达减少,降低了 Ang(1-7)浓度并增加了 Ang II 的水平,引起肺血管床血管收缩和肺内皮毛细血管增殖,增加肺血管阻力,这可能是糖尿病合并 COVID-19 易发生严重肺损伤和急性呼吸窘迫综合征的原因^[12]。

第四,低血糖反应是糖尿病合并 COVID-19 预后不佳的又一重要因素,回顾性研究显示,除高血糖外,约 10% 患 T2DM 的 COVID-19 患者至少出现过 1 次低血糖(<3.9 mmol/L)^[15]。低血糖过度激活交感神经系统、动员促炎单核细胞、增加血小板反应性,引起糖尿病患者心血管事件发生率增加,导致不良预后。

2 COVID-19 恶化糖尿病患者的血糖控制

COVID-19 与糖尿病之间存在双向关系。一方

面,糖尿病与患严重 COVID-19 的风险增加相关。另一方面,在 COVID-19 患者中出现了新发糖尿病以及原有糖尿病病情恶化,出现包括糖尿病酮症酸中毒等严重并发症^[16]。首先, SARS-CoV-2 通过 ACE2 进入宿主细胞,劫持宿主细胞的能量和内质网用于子代病毒的复制和组装,严重影响细胞本身的蛋白合成和细胞功能,如影响肌细胞葡萄糖转运蛋白 4 的表达和 β 细胞胰岛素的合成,这可能是 SARS-CoV-2 中出现新发糖尿病的重要原因。但其具体分子机制还有待深入研究。COVID-19 可能加速脂肪分解,诱发酮症,进而发展为糖尿病酮症酸中毒 (DKA)^[17],其机制可能与 ACE2 相关。ACE2 在调节胰岛素分泌、改善血糖水平中发挥重要作用。曾有研究利用腺病毒向小鼠胰腺转染人 ACE2 基因,小鼠胰岛和肝脏 ACE2 过表达,使糖尿病 db/db 小鼠的空腹血糖水平降低,并进一步改善葡萄糖耐量,刺激胰岛 β 细胞的增殖并减少胰岛细胞凋亡^[18]。也有报道显示,ACE2 缺乏会通过减少骨骼肌中 GLUT4 和肌细胞增强因子 2A (myocyte enhancer factor 2A, MEF2A) 的表达而加剧高脂饮食介导的小鼠血糖受损。Yang 等^[19]发现, SARS 患者的胰岛表达丰富的 ACE2,推测 SARS-CoV 可能通过 ACE2 介导破坏了胰岛,并导致了急性胰岛素依赖型糖尿病。同样, SARS-CoV-2 通过胰岛中的 ACE2 介导病毒进入胰岛细胞可能直接加重 β 细胞损伤^[19]。另一方面,病毒进入后,ACE2 的表达下调可能导致无法拮抗 Ang II, Ang II 通过调节胰岛 β 细胞中的 ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ABCA1), ABCA1 诱导胆固醇蓄积或其他机制等损害胰岛素的分泌^[20]。这两个因素可能是导致糖尿病患者胰岛 β 细胞功能急性恶化和 DKA 发生的原因之一。

其次, COVID-19 还导致糖尿病患者的胰岛素抵抗加重。即使是轻型或普通型的新冠肺炎也能引发致炎环境,产生高水平的 IL-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 和诱导蛋白-10 (inducible protein-10),从而进一步降低胰岛素敏感性^[12]。另一方面, T2DM 与肥胖密切相关,肥胖所致的肌肉、肝和胰腺中异位脂质沉积以及严重的脂毒性,导致细胞缺氧及扩张性脂肪组织死亡,诱发氧化应激、内质网应激等等。慢性低度炎症反应导致中性粒细胞和巨噬细胞的吞噬和抗菌活性降低,为病原体的复制提供了细胞内基础,应激的脂肪

细胞和脂肪组织巨噬细胞会分泌多种促炎介质,特别是 IL-1, IL-6、TNF- α 。此时,感染 SARS-CoV-2 后,可极速加剧炎症因子释放, COVID-19 患者中体内高水平的 IL-6、TNF- α 恰印证了这一观点。IL-6, TNF- α 等可以激活胰岛素靶细胞如脂肪细胞,肝细胞和肌细胞表达的核因子 κ -B 激酶 β 亚基抑制剂 (Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta, IKKB) 和/或 Jun 氨基末端激酶 1 (Jun N-terminal kinases 1, JNK1),这些应激激酶通过抑制丝氨酸上胰岛素受体底物 1 (Insulin receptor substrate-1, IRS-1) 的磷酸化而非刺激酪氨酸残基,阻断下游胰岛素信号,削弱胰岛素作用,引起高血糖。

最后,疫情所致的户外活动减少导致维生素 D 缺乏。维生素 D 缺乏会加重细胞氧化应激、炎症反应,损害肝脏和胰腺对糖代谢的调节功能^[21]。因此,维生素 D 缺乏会导致随后感染 COVID-19 患者的血糖恶化。不仅如此,病毒入侵后 ACE2 的下调导致 Ang II 降解减少、醛固酮分泌增多,增加了钠和水向肾脏集合管的远端输送及尿钾的排泄,导致低钾血症。在 COVID-19 中,低钾血症可能是反映新冠肺炎病情进展的可靠、及时、灵敏的生物标志物^[22]。反过来,低血钾会引起胰岛素分泌缺陷,进而恶化糖尿病患者的血糖控制^[23]。另外,感染 SARS-CoV-2,处于应激状态,释放更多的升糖激素,如糖皮质激素和儿茶酚胺,导致血糖水平上升。

3 问题与展望

本世纪以来,爆发了 3 次冠状病毒感染,每一次均给世界带来了巨大的伤害,尤其是此次的 COVID-19,涉及面之广,影响人群之多,令世界震惊。全球愈加严重的糖尿病负担以及 SARS-CoV-2 的高致病性及流行性,了解糖尿病在 SARS-CoV-2 发病机理中的作用至关重要。

糖尿病增加 COVID-19 的不良预后,然而究竟是糖尿病本身增加了感染易感性并影响了结局,还是糖尿病相关的心血管和肾脏并发症是主要因素,仍存在争议^[10]。这些伴有糖尿病的 COVID-19 患者的炎症反应和免疫反应究竟如何发生与变化? 高血糖或低血糖是否会改变 SARS-CoV-2 的毒力,或者病毒本身是否干扰胰岛素分泌或血糖控制尚不清楚。此外,糖尿病治疗药物对 COVID-19 预后的影响,以及治疗 COVID-19 的方法对血糖的影响仍未明确。

COVID-19 恶化糖尿病患者的血糖, SARS-CoV-

2 可能引起糖代谢的多效性改变,从而使既有糖尿病的病理生理复杂化或出现新的疾病机制。然而,重症COVID-19发病时的糖代谢改变会持续存在还是在感染缓解后改善尚不清楚。COVID-19致新发糖尿病的出现频率有多高?是典型的1型糖尿病还是2型糖尿病,抑或是一种新的糖尿病类型?这些患者患糖尿病或糖尿病酮症酸中毒的风险是否仍然较高?在既往有糖尿病病史的患者中,COVID-19是否改变了其潜在的病理生理和疾病的自然病程?

目前有限的研究不能完全回答这些问题,仍需要SARS-CoV-2与糖尿病的直接研究佐证,更深层次的机制研究则有赖于基础实验,故今后需要积极开展基础研究,建立有效动物模型,以便深入探讨、阐明SARS-CoV-2与糖尿病的关系。鉴于高血糖引发的急慢性并发症,进一步恶化病情,导致更多的不良结局。故需要针对性的增强糖尿病患者的自身免疫力,有效控制血糖,降低感染风险,提高糖尿病合并COVID-19患者的临床管理水平,降低糖尿病合并COVID-19的重症比例及致死率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. WHO Coronavirus disease(COVID-2019) Dashboard [EB/OL]. (2021-12-09) [2021-12-09]. <https://covid19.who.int>.
- [2] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [J]. N Engl J Med, 2020, 382 (18) : 1708-1720. DOI: 10. 1056/NEJMoa2002032.
- [3] Wu H, Lau ESH, Ma RCW, et al. Secular trends in all-cause and cause-specific mortality rates in people with diabetes in Hong Kong, 2001-2016: a retrospective cohort study [J]. Diabetologia, 2020, 63 (4) : 757-766. DOI: 10. 1007/s00125-019-05074-7.
- [4] Allard R, Leclerc P, Tremblay C, et al. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection [J]. Diabetes Care, 2010, 33 (7) : 1491-1493. DOI: 10. 2337/dc09-2215.
- [5] Yang JK, Feng Y, Yuan MY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS [J]. Diabet Med, 2006, 23 (6) : 623-628. DOI: 10. 1111/j. 1464-5491. 2006. 01861. x.
- [6] Fadini GP, Morieri ML, Longato E, et al. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2 [J]. J Endocrinol Invest, 2020, 43 (6) : 867-869. DOI: 10. 1007/s40618-020-01236-2.
- [7] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. BMJ, 2020, 369: m997. DOI: 10. 1136/bmj. m997.
- [8] Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, et al. Diabetes diagnosis from administrative claims and estimation of the true prevalence of diabetes among 4.2 million individuals of the Veneto region (North East Italy) [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2020, 30 (1) : 84-91. DOI: 10. 1016/j. numecd. 2019. 08. 017.
- [9] Frydrych LM, Bian G, O'Lone DE, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality [J]. J Leukoc Biol, 2018, 104 (3) : 525-534. DOI: 10. 1002/JLB. 5VMR0118-021RR.
- [10] Knapp S. Diabetes and infection: is there a link--A mini-review [J]. Gerontology, 2013, 59 (2) : 99-104. DOI: 10. 1159/000345107.
- [11] Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2020, e3319. DOI: 10. 1002/dmrr. 3319.
- [12] Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics [J]. Diabetes Metab Syndr, 2020, 14 (4) : 513-517. DOI: 10. 1016/j. dsx. 2020. 04. 049.
- [13] Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses [J]. Nat Microbiol, 2020, 5 (4) : 562-569. DOI: 10. 1038/s41564-020-0688-y.
- [14] Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure [J]. Nature, 2005, 436 (7047) : 112-116. DOI: 10. 1038/nature03712.
- [15] Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China [J]. Metabolism, 2020, 107: 154216. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2020. 154216.
- [16] Ren H, Yang Y, Wang F, et al. Association of the insulin resistance marker TyG index with the severity and mortality of COVID-19 [J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19 (1) : 58. DOI: 10. 1186/s12933-020-01035-2.
- [17] Li J, Wang X, Chen J, et al. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis [J]. Diabetes Obes Metab, 22 (10) : 1935-1941. DOI: 10. 1111/dom. 14057.
- [18] Bindom SM, Hans CP, Xia H, et al. Angiotensin I-converting enzyme type 2 (ACE2) gene therapy improves glycemic control in diabetic mice [J]. Diabetes, 2010, 59 (10) : 2540-8. DOI: 10. 2337/db09-0782.
- [19] Yang JK, Lin SS, Ji XJ, et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes [J]. Acta Diabetol, 2010, 47 (3) : 193-9. DOI: 10. 1007/s00592-009-0109-4.
- [20] Lyu J, Imachi H, Fukunaga K, et al. Angiotensin II induces cholesterol accumulation and impairs insulin secretion by regulating ABCA1 in beta cells [J]. J Lipid Res, 2018, 59 (10) : 1906-1915. DOI: 10. 1194/jlr. M085886.
- [21] Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of association between Vitamin D deficiency and insulin resistance [J]. Nutrients, 2019, 11 (4) : 794. DOI: 10. 3390/nu11040794.
- [22] Chen D, Li X, Song Q, et al. Assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with coronavirus disease 2019 in Wenzhou, China [J]. JAMA Netw Open, 2020, 3 (6) : e2011122. DOI: 10. 1001/jamanetworkopen. 2020. 11122.
- [23] Rowe JW, Tobin JD, Rosa RM, et al. Effect of experimental potassium deficiency on glucose and insulin metabolism [J]. Metabolism, 1980, 29 (6) : 498-502. DOI: 10. 1016/0026-0495 (80) 90074-8.

(收稿日期: 2020-11-16)