

· 综述 ·

糖尿病不同降糖药物与新型冠状病毒肺炎的相关性研究进展

宋博 滕卫平

中国医科大学附属第一医院内分泌科、内分泌研究所、国家卫生健康委甲状腺疾病诊治重点实验室(共建) 沈阳 110001

通信作者:滕卫平, Email: twp@vip.163.com

【摘要】 糖尿病是一种慢性代谢性疾病,其特征为多种代谢及血管异常,会影响机体对病原体的反应,大多数现有证据表明,无论是 1 型糖尿病(T1DM)还是 2 型糖尿病(T2DM)患者,新冠肺炎的严重程度和死亡率都有显著增加,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的存在也对糖尿病的治疗产生了一定的影响。本文对COVID-19及糖尿病的相互作用机制进行介绍,并对其病情发展进程的影响因素,药物治疗以及预防及管理进行阐述,希望可以对其治疗以及未来的研究提供一定的理论依据。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎;新型冠状病毒;糖尿病

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210326-03036

Research progress on the relationship between different hypoglycemic drugs and COVID-19 in diabetes mellitus Song Bo, Teng Weiping. Department of Endocrinology and Metabolism, Institute of Endocrinology, National Health Commission Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Thyroid Diseases, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Teng Weiping, Email: twp@vip.163.com

【Abstract】 Diabetes is a chronic metabolic disease that is characterized by a variety of metabolic and vascular abnormalities which affects the body's response to pathogens. Most of the available evidence suggests a significant increase in severity and mortality of COVID-19 in people with either type 1 (T1DM) or type 2 diabetes mellitus (T2DM), and COVID-19 also has a certain impact on the treatment of diabetes. This article introduces the interaction between COVID-19 and diabetes, the risk factors of disease progress, medication, prevention and management, hoping to provide a certain theoretical basis for its treatment and future research.

【Keywords】 COVID-19; SARS-Cov-2; Diabetes

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210326-03036

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)简称“新冠肺炎”,是指由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)导致的肺炎^[1],2020年1月30日,世界卫生组织宣布COVID-19疫情为国际关注的突发公共卫生事件,并在同年3月11日确认为全球大流行。糖尿病是一种常见的慢性代谢性疾病,其特征为多种代谢及血管异常,并且影响机体对病原体的反应。根据2021年《JAMA》发表的关于2013—2018年中国糖尿病患病和治疗状况的研究结果,中国成人糖尿病患病率已达12.4%^[2]。自COVID-19爆发以来,多国的病例分析研究数据表明,糖尿病的存在增加了COVID-19感染的严重程度和死亡率,本文将对COVID-19的一般特征进行总结,并对其与糖尿病互相影响的机制以及药物的选择进行进一步的描述,

希望这篇综述可以为未来的研究提供有意义的信息,并最终有助于更好地对COVID-19和糖尿病患者进行临床治疗。

1 糖尿病与 COVID-19 感染的相关性

截至2022年2月28日,COVID-19全球确诊病例已超4.4亿例,累计死亡病例破595万例,从各国爆发的病例来看,大多数严重和致命的COVID-19都发生在老年人或有潜在并发症的患者中,如合并有心血管疾病、糖尿病、慢性肺和肾脏疾病、高血压和癌症的患者。国内一项荟萃分析显示^[3],与COVID-19合并的血管代谢并发症最多的是高血压(17.1%)和心脑血管疾病(16.4%),其次是糖尿病(9.7%),患有糖尿病或高血压的患者患严重疾病或需要入住重症监护病房(ICU)的风险增加了2

倍,而患有心脑血管疾病的患者增加了 3 倍。

据报告,糖尿病和控制不佳的血糖水平是感染不同病毒的患者严重程度和死亡的重要预测因子,包括 2009 年甲型 H1N1 流感大流行、2002 年严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)和 2012 年中东呼吸道综合征病毒(MERS-CoV)。根据在受 COVID-19 严重影响的地区进行流行病学观察的证据,以及美国疾病预防控制中心和其他国家卫生中心和医院的报告显示,糖尿病患者发生 COVID-19 致命结局的风险比非糖尿病患者高出 50%^[4]。

流行病学调查结果显示,在 COVID-19 感染期间,相较于非糖尿病患者,糖尿病患者 COVID-19 的严重程度和死亡率更高。Guan 等^[5]在国内进行的一项大规模队列研究发现,15.7% 的 COVID-19 患者出现严重疾病,但糖尿病患者的严重疾病发生率明显高于非糖尿病患者(34.6% 比 14.2%)。同样,6.1% 的患者经历了复合终点(住进重症监护病房、使用机械通气或死亡),糖尿病患者与非糖尿病患者相比,这一比例也明显更高(22.2% 比 4.8%)。美国哈佛医学院发表的一项针对 450 例 COVID-19 住院患者的队列研究显示,178 例患者(39.6%)患有糖尿病,以 2 型糖尿病居多。在糖尿病患者和非糖尿病患者中,前者住进重症监护病房的比例更高(42.1% 比 29.8%, $P=0.007$),机械通气需求更高(37.1% 比 23.2%, $P=0.001$),死亡率更高(15.9% 比 7.9%, $P=0.009$)^[6]。

2 糖尿病患者 COVID-19 严重程度增加的相关机制

2.1 冠状病毒载量 病毒进入宿主细胞是跨种属传播的基本组成部分,尤其是对于冠状病毒。宿主暴露于病毒后,所有冠状病毒通过 Spike 蛋白与表达特异性受体的细胞结合,人类血管紧张素转换酶(ACE)2 已被确认为 SARS-CoV 与 SARS-CoV-2 的受体^[7]。SARS-CoV-2 雾化吸入后,其 Spike 蛋白对呼吸道上皮细胞和其他靶细胞的侵袭涉及到与细胞表面 ACE2 的结合,而糖尿病患者 ACE2 受体表达增加,ACE 抑制剂、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂和他汀类药物可能会进一步提高 ACE2 水平,血糖水平的升高可能会导致 SARS-CoV-2 的复制,致使 COVID-19 严重程度增加。

2.2 免疫反应失调 糖尿病患者的慢性炎症程度较高,这可能导致巨噬细胞、单核细胞和 T 细胞募集过度,在反馈循环中促进进一步的炎症反应。过度产生促炎性细胞因子可能最终会损害肺部结构,

由此产生的细胞因子风暴可能引发多系统凝血。有糖尿病的 COVID-19 患者血清炎症相关生物标志物(白细胞介素-6、血清铁蛋白、C 反应蛋白)和凝血参数(D-二聚体)水平均高于无糖尿病患者,提示糖尿病患者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和病情迅速恶化^[8]。

2.3 内皮功能障碍 在糖尿病患者中,内皮细胞炎症标志、免疫细胞和细胞因子增加,潜在地加剧了细胞因子风暴和肺部病变^[9]。SARS-CoV-2 可通过内皮细胞上的 ACE2 受体直接感染内皮细胞,糖尿病患者血管张力向更多血管收缩方向的改变,会加重随后发生的器官缺血、组织水肿和 COVID-19 感染时的促凝血状态。

2.4 凝血障碍 流行病学证据显示,在重症监护病房的 COVID-19 患者中,有相当数量的患者表现出多个器官的高凝状态,并伴有 D-二聚体水平和纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物的升高,与总体存活率呈负相关。糖尿病患者的高凝和纤溶标志物显著上调,血小板活性及与内皮壁的黏附性增加^[10],为在 SARS-CoV-2 感染等高炎症条件下发生血栓栓塞事件创造了有利的环境。

3 糖尿病合并 COVID-19 的药物治疗

3.1 DPP-4 抑制剂 二肽基肽酶-4 (DPP-4) 是一种普遍表达的 II 型跨膜糖蛋白,在葡萄糖和胰岛素代谢中起主要作用,可以增加 2 型糖尿病的炎症^[11]。DPP-4 抑制剂类药物(西格列汀、阿格列汀和利格列汀等)通过抑制 DPP-4 的酶活性来延长 GLP-1 和抑胃肽(GIP)的作用时间,增加 2 型糖尿病患者的胰岛素分泌,降低血糖水平,是糖尿病患者的常用药物^[12]。DPP-4 通过激活 T 细胞库和上调核因子 κ B 途径,在免疫系统的调节中发挥重要作用。最近已有研究证明,人类 DPP-4/CD26 可能与 COVID-19 病毒刺突糖蛋白的 S1 结构域相互作用,从而使病毒除了主要途径 ACE2 外,还可以通过另一种途径进入细胞^[13]。应用 DPP-4 抑制剂后可能会削弱病毒与 DPP-4 的相互作用,从而保护细胞免受病毒入侵,并且 DPP-4 抑制剂还具有调节炎症和抗纤维化的特性,在 COVID-19 严重感染的情况下能改变这些患者的 COVID-19 攻击,降低 COVID-19 细胞因子风暴的幅度,最终可能会起到一定的保护作用。

由于 DPP-4 抑制剂在全球糖尿病治疗中普遍应用,未来的研究应探讨 DPP-4 是否也可作为 SARS-CoV-2 的受体,从而有助于明确这些药物对

COVID-19 的潜在保护作用。

3.2 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT-2i)

自从 COVID-19 爆发以来,许多人都认为不宜在合并 2 型糖尿病 (T2DM) 的 COVID-19 患者中使用 SGLT-2i, 因为其会增加正糖性酮症酸中毒 (DKA) 和急性肾损伤的风险^[14], 而这一风险主要是由于 COVID-19 相关的脱水、低血容量、低氧血症和食物摄入不足所致。然而, 多项临床数据分析结果显示, SGLT-2i 与 T2DM 患者显著的心肾功能改善有关, 使得评估合并 T2DM 的 COVID-19 患者使用 SGLT-2i 的疗效以及安全性迫在眉睫。但现有的研究结果却呈现两面性, 并未得出一个可靠的结论。一项来自英国的大型全国性观察性研究报告称, 与不使用 SGLT-2i 的患者相比, 使用 SGLT-2i 的患者死亡率显著降低 (HR 为 0.82, 95% CI 为 0.74 ~ 0.91)^[15]。相反, 在一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期试验中 [NCT04350593, 达格列净用于 COVID-19 患者的呼吸衰竭 (DARE-19)], 在因 COVID-19 住院的心血管高危患者 (包括高血压、2 型糖尿病、动脉粥样硬化性脑血管病) 的主要康复终点 (以从早期康复到死亡的临床状态改变来衡量) 和住院 30 d 死亡率方面, 达格列净没有显示出任何积极的结果^[16]。

2021 年美国内分泌学会年会 (ENDO2021) 也提出在 COVID-19 患者中, 由于证据有限, 虽然发生率很低, 但在急性疾病恢复和 (或) 有进一步证据之前, 仍建议有严重 COVID-19 症状的患者停止使用 SGLT-2i, 以降低急性代谢失代偿的风险。对于没有任何感染症状或没有证据表明 COVID-19 有严重病情的门诊糖尿病患者, 不建议预防性使用这些药物。

3.3 二甲双胍

二甲双胍是治疗糖尿病最常用的药物, 被视为新诊断的 2 型糖尿病的一线治疗方法, 因其具有免疫调节作用, 且能够改善宿主导向的多效性反应, 故已被建议作为糖尿病和 COVID-19 患者的一种可利用药物。最近发表的一篇荟萃分析结果表明二甲双胍可能通过影响腺苷一磷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 通路、降低胰岛素抵抗、降低炎症细胞因子白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 、调节血管紧张素转换酶 2 受体、改善中性粒细胞/淋巴细胞比值等机制对治疗 COVID-19 相关糖尿病起到一定的作用^[17]。并且二甲双胍的使用可改善轻、中度 COVID-19 患者的临床预后, 尤其是糖尿病女性患者。一项对美国 50 个州 (包括 6 256 例合并有 T2DM 的 COVID-19 患者) 进行的回顾性研究显示, 二甲双胍的使用明显降低了合

并 T2DM 的女性 COVID-19 患者的死亡率 (HR 为 0.785, 95% CI: 0.650 ~ 0.951)^[18]。

3.4 其他口服降糖药物

通常氯喹以及羟氯喹广泛用于疟疾和自身免疫性疾病, 是一种潜在的广谱抗病毒药物, 最近的一项中国临床试验对 100 多例患者的初步结果表明, 氯喹对控制 SARS-CoV-2 感染非常有效, 在缩短病程、抑制肺炎加重、促进病毒转阴和影像学改善方面优于对照组, 且无严重副作用^[19]。氯喹除了具有免疫调节和抗炎作用外, 还能提高细胞内膜的 pH 值, 干扰 SARS-CoV 细胞受体的糖基化, 从而阻断病毒感染, 还增加了 C 肽反应, 提示胰腺 β 细胞功能的改善^[20]。但氯喹治疗 COVID-19 的有效性和安全性尚不清楚, 糖尿病患者在选择该药时仍需慎重。

皮质类固醇对 COVID-19 的影响仍在研究之中, 世界卫生组织专家组强烈推荐危重 COVID-19 患者接受系统性皮质类固醇治疗, 而不推荐在非重症 COVID-19 患者中使用皮质类固醇疗法^[21]。考虑到高血糖效应和这些药物对免疫反应的影响, 糖尿病患者使用该药应特别谨慎。胰岛素无胃肠道副作用, 降糖效果明显, 有利于组织修复, 剂量也可及时调整且不受肝肾功能禁忌, 并能降低 ACE2 的表达^[22], 故胰岛素结合持续血糖监测可作为医院治疗高血糖的首选方法。降血糖药如 GLP-1 激动剂和噻唑烷二酮、抗高血压药 (如 ACEIs) 和他汀类药物可上调 ACE2 的表达, 这对于 COVID-19 患者的治疗是不利的, 应谨慎使用。

综上所述, 糖尿病患者合并 COVID-19 后造成机体免疫系统损伤, 细胞因子风暴造成的炎症反应会导致血糖的升高, 进一步加重病情, 影响患者疾病的进程和预后。随着 COVID-19 疫情的进展以及全世界范围内的传播, 迫切需要对 COVID-19 合并糖尿病病情进展的危险因素进行研究及探讨, 确定有效的预防和治疗策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395 (10223): 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [2] Wang L, Peng W, Zhao Z, et al. Prevalence and treatment of diabetes in China, 2013-2018 [J]. JAMA, 2021, 326 (24): 2498-2506. DOI: 10.1001/jama.2021.22208.
- [3] Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China [J]. Clin Res

- Cardiol, 2020, 109 (5) : 531-538. DOI: 10. 1007/s00392-020-01626-9.
- [4] Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10231) : 1225-1228. DOI: 10. 1016/s0140-6736(20)30627-9.
- [5] 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.
- [6] Seiglie J, Platt J, Cromer SJ, et al. Diabetes as a risk factor for poor early outcomes in patients hospitalized with COVID-19[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (12) : 2938-2944. DOI: 10. 2337/dc20-1506.
- [7] 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.
- [8] Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 318 (5) : E736-E741. DOI: 10. 1152/ajpendo. 00124. 2020.
- [9] Avogaro A, Albiero M, Menegazzo L, et al. Endothelial dysfunction in diabetes: the role of reparatory mechanisms[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (Suppl 2) : S285-S290. DOI: 10. 2337/dc11-s239.
- [10] Stegenga M, van der Crabben S, Blümer R, et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia [J]. *Blood*, 2008, 112 (1) : 82-89. DOI: 10. 1182/blood-2007-11-121723.
- [11] Gomez-Peralta F, Abreu C, Gomez-Rodriguez S, et al. Safety and Efficacy of DPP4 Inhibitor and Basal Insulin in Type 2 Diabetes: An Updated Review and Challenging Clinical Scenarios [J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9 (5) : 1775-1789. DOI: 10. 1007/s13300-018-0488-z.
- [12] Raj VS, Mou H, Smits SL, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC [J]. *Nature*, 2013, 495 (7440) : 251-254. DOI: 10. 1038/nature12005.
- [13] Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9 (1) : 601-604. DOI: 10. 1080/22221751. 2020. 1739565.
- [14] Meyer EJ, Gabb G, Jesudason D. SGLT2 Inhibitor-Associated euglycemic diabetic ketoacidosis: a south Australian clinical case series and Australian spontaneous adverse event notifications [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (4) : e47-e49. DOI: 10. 2337/dc17-1721.
- [15] Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9 (5) : 293-303. DOI: 10. 1016/S2213-8587(21)00050-4.
- [16] Singh AK, Singh R. Is metformin ahead in the race as a repurposed host-directed therapy for patients with diabetes and COVID-19? [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 165 : 108268. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2020. 108268.
- [17] Zangiabadian M, Nejadghaderi SA, Zahmatkesh MM, et al. The efficacy and potential mechanisms of metformin in the treatment of COVID-19 in the diabetics: a systematic review [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12 : 645194. DOI: 10. 3389/fendo. 2021. 645194.
- [18] Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, et al. Metformin and risk of mortality in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective cohort analysis [J]. *Lancet Healthy Longev*, 2021, 2 (1) : e34-e41. DOI: 10. 1016/s2666-7568(20)30033-7.
- [19] Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies [J]. *Biosci Trends*, 2020, 14 (1) : 72-73. DOI: 10. 5582/bst. 2020. 01047.
- [20] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro [J]. *Cell Res*, 2020, 30 (3) : 269-271. DOI: 10. 1038/s41422-020-0282-0.
- [21] Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223) : 473-475. DOI: 10. 1016/S0140-6736(20)30317-2.
- [22] Hussain A, do Vale Moreira NC. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 pandemic [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14 (4) : 451-453. DOI: 10. 1016/j. dsx. 2020. 03. 005.

(收稿日期: 2021-03-26)

(上接第 186 页)

- [10] Elli FM, de Sanctis L, Bollati V, et al. Quantitative analysis of methylation defects and correlation with clinical characteristics in patients with pseudohypoparathyroidism type I and GNAS epigenetic alterations [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (3) : E508-17. DOI: 10. 1210/jc. 2013-3086.
- [11] Turan S, Fernandez-Rebollo E, Aydin C, et al. Postnatal establishment of allelic Gαs silencing as a plausible explanation for delayed onset of parathyroid hormone resistance owing to heterozygous Gαs disruption [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29 (3) : 749-760. DOI: 10. 1002/jbmr. 2070.
- [12] Germain-Lee EL. Management of pseudohypoparathyroidism [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2019, 31 (4) : 537-549. DOI: 10. 1097/MOP. 0000000000000783.
- [13] Yang Y, Chu X, Nie M, et al. A novel long-range deletion spanning STX16 and NPEPL1 causing imprinting defects of the GNAS locus discovered in a patient with autosomal-dominant pseudohypoparathyroidism type 1B [J]. *Endocrine*, 2020, 69 (1) : 212-219. DOI: 10. 1007/s12020-020-02304-6.
- [14] Elli FM, Bordogna P, Arosio M, et al. Mosaicism for GNAS methylation defects associated with pseudohypoparathyroidism type 1B arose in early post-zygotic phases [J]. *Clin Epigenetics*, 2018, 10 : 16. DOI: 10. 1186/s13148-018-0449-4.
- [15] Snanoudj S, Molin A, Colson C, et al. Maternal transmission ratio distortion of GNAS Loss-of-Function mutations [J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35 (5) : 913-919. DOI: 10. 1002/jbmr. 3948.
- [16] Mantovani G, Bastepe M, Monk D, et al. Recommendations for Diagnosis and Treatment of Pseudohypoparathyroidism and Related Disorders: An Updated Practical Tool for Physicians and Patients [J]. *Horm Res Paediatr*, 2020, 93 (3) : 182-196. DOI: 10. 1159/000508985.
- [17] Germain-Lee EL. Management of pseudohypoparathyroidism [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2019, 31 (4) : 537-549. DOI: 10. 1097/MOP. 0000000000000783.
- [18] Linglart A, Levine MA, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018, 47 (4) : 865-888. DOI: 10. 1016/j. ecl. 2018. 07. 011.
- [19] Garin I, Mantovani G, Aguirre U, et al. European guidance for the molecular diagnosis of pseudohypoparathyroidism not caused by point genetic variants at GNAS: an EQA study [J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23 (4) : 438-444. DOI: 10. 1038/ejhg. 2014. 127.

(收稿日期: 2021-01-11)