



新型冠状病毒感染合并高血糖症患者的研究现状及 对高血糖管理策略的探讨*

夏娟¹, 杜丽娟¹, 席学莉¹, 徐筑萍^{2△}

1. 贵州医科大学附属医院呼吸与危重症医学科(贵阳 550004); 2. 四川大学华西医院眼科(成都 610041)

【摘要】 新型冠状病毒感染(coronavirus disease 2019, COVID-19)在全球范围内的大流行严重威胁着人类健康,特别是重型、危重型患者具有较高的死亡率,高血糖症是这类患者不良预后的高危因素。COVID-19患者容易出现高血糖症,无论既往是否患糖尿病。糖皮质激素治疗是COVID-19患者抗炎方案的重要治疗措施,而糖皮质激素的使用显著增加了COVID-19患者高血糖事件的发生,导致不良预后。及时的血糖监测及早期高血糖的干预将有利于COVID-19患者的病情转归。本文就近年来COVID-19患者并发高血糖症的潜在形成机制,以及针对该类患者血糖管理策略的研究进展作全面的综述,以期优化管理COVID-19患者的高血糖状态,改善疾病的转归。

【关键词】 新型冠状病毒感染 糖皮质激素 高血糖症 血糖控制 综述

Current Status of Research on COVID-19 Patients With Concomitant Hyperglycemia and the Management Strategies of Hyperglycemia XIA Juan¹, DU Lijuan¹, XI Xueli¹, XU Zhuping^{2△}. 1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 2. Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: xuzhuping@scu.edu.cn

【Abstract】 The global pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) poses a serious threat to human health, leading to a relatively high mortality in patients with severe or critical conditions in particular. Hyperglycemia is one of the high-risk factors for poor prognosis in these patients. Patients with COVID-19 are more likely to develop hyperglycemia, regardless of whether there is a previous history of diabetes mellitus. Glucocorticoid therapy is an important part of the anti-inflammatory regimen for COVID-19. However, the use of glucocorticoid significantly increases the occurrence of hyperglycemic events in COVID-19 patients, ultimately leading to poor prognosis. Timely monitoring of blood glucose and early intervention for hyperglycemia contribute to the improvement in the outcome of COVID-19 patients. In this paper, we comprehensively reviewed the potential mechanisms of COVID-19 and concomitant hyperglycemia. We reviewed the latest findings on the blood glucose management strategies for COVID-19 patients with concomitant hyperglycemia, aiming to optimize the management of hyperglycemia in COVID-19 patients and improve the outcome of the disease.

【Key words】 COVID-19 Glucocorticoids Hyperglycemia Glycemic control Review

新型冠状病毒感染(coronavirus disease 2019, COVID-19)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2, 以下简称新冠病毒)感染引起的一种传染病。COVID-19重型、危重型患者具有较高死亡率,其中血糖代谢异常所致高血糖症是这类患者的高危因素之一^[1]。随机血糖浓度超过7.8 mmol/L (140 mg/dL)被认为是诊断住院患者高血糖症的阈值^[2]。最近,LI等^[3]通过meta分析发现COVID-19显著增加了患者高血糖症或罹患糖尿病的风险,治疗COVID-19的药物如抗炎类药物糖皮质激素、抗病毒类药物蛋白酶抑制剂等也显著增加了患者患高血糖症的风险^[4]。住院患者持续高血糖状态将显著增加COVID-19的死亡风险及需要有创机械通气的风险^[5-6]。无论患者既往是否

患糖尿病,住院患者的高血糖症都与COVID-19的发病率、死亡率和医疗费用的增加显著相关^[7]。早期发现、及时治疗 and 严格控制COVID-19患者的高血糖症,对疾病的预后至关重要。本文综述了近年来国内外对COVID-19患者并发高血糖症的研究现状,并对该类患者血糖管理的策略进行探讨,以期对COVID-19患者高血糖的管理给予一定的临床参考。

1 COVID-19并发高血糖症的潜在机制

COVID-19患者容易并发高血糖症最终导致不良结局的发生,然而目前关于新冠病毒的感染引发高血糖的具体机制尚不完全清楚,结合当前相关文献报道,考虑存在以下几方面:

1.1 新冠病毒靶向ACE2

新冠病毒在体内的主要受体为血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)^[8];一项发表在

* 成都市科技局重点研发支撑计划(No. 2021-YF09-00024-SN)资助

△ 通信作者, E-mail: xuzhuping@scu.edu.cn

出版日期: 2024-01-20

*Nature Microbiology*上的研究结果提示,靶向ACE2可以预防或治疗冠状病毒的感染^[9]。ACE2作为一种整合膜蛋白,在肺、肾脏、心血管、胃肠道、脑、眼、胰腺及睾丸等组织器官中广泛表达,具有ACE2表达的组织器官均可能是新冠病毒攻击的靶点。ACE2是肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)中的一种关键酶,它将血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II,被认为是RAS系统发挥大部分生理和病理生理作用的重要环节。RAS系统在胰腺中参与调节胰岛素分泌、血流和细胞存活等生物学方面起了关键作用。在胰腺中,ACE2能拮抗血管紧张素 II 介导的胰岛细胞氧化应激及凋亡,发挥胰岛保护功能。当机体感染新冠病毒后,新冠病毒通过结合ACE2致其表达减少,或是通过对表达ACE2的胰岛 β 细胞直接损伤^[10],最终导致糖代谢紊乱出现急性高血糖^[11-12]。

1.2 新冠病毒削弱胰岛素/IGF信号通路

胰岛素/IGF信号通路在调节能量代谢和细胞存活中起着关键作用。配体/受体相互作用通过IRS/PI3K途径进行细胞信号传导,下游AKT/mTOR/MAPK信号通路和相关分子介导随后的能量摄取和利用的生物学过程。当代代谢器官和组织中胰岛素/IGF信号通路受损触发异常的胰岛素/IGF免疫应答,引发胰岛素抵抗、高血糖症、高脂血症、肥胖和糖尿病的代谢综合征的病理发展。SARS-CoV-2的感染可能通过干扰素调节因子1(interferon regulatory factor 1, IRF1)来削弱宿主肺、肝、脂肪组织和胰腺细胞中胰岛素/IGF信号通路,进而导致COVID-19患者疾病加重、细胞死亡、代谢紊乱等不良结局的发生^[13]。

1.3 新冠病毒感染所致细胞因子风暴

新冠病毒的感染引起机体过度免疫应答,大量细胞因子被激活,诱发细胞因子风暴,进而促使机体处于促炎环境中,使得胰岛 β 细胞过度刺激和功能障碍,最终导致胰岛 β 细胞的过度耗竭和死亡。2021年的一项研究结果提示,COVID-19患者及康复的COVID-19患者血清中多项细胞因子被显著激活,COVID-19患者容易发生高血糖可能是通过SARS-CoV-2的感染导致机体大量细胞因子的释放进而引起糖代谢紊乱而发生^[14]。SHIN等^[15]指出新冠病毒的感染可通过调控IRF1的表达来损害肺、肝、脂肪组织和胰腺细胞中的胰岛素/IGF信号通路进而影响血糖的水平。此外,新冠病毒感染亦可以通过诱导细胞因子如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6和肿瘤坏死因子 α (TNF α)的释放^[15],导致胰岛 β 细胞的损伤导致COVID-19患者的糖代谢异常^[16]。新冠病毒感染还可能通过胰岛 β 细胞的自生免疫性炎症,诱发自身免疫性1型糖尿病^[17]。

1.4 新冠病毒感染导致肝功能受损

新冠病毒感染可引起多器官功能损害及代谢异常,导致出现高血糖、胰岛素抵抗及新发糖尿病^[18]。肝脏在糖代谢中起到重要作用,包括糖原合成与储存、糖异生作用、维持血糖浓度相对恒定的作用、加速糖磷酸戊糖分解途径。其中最突出的作用是维持血糖浓度的相对恒定,为全身各组织提供足够的葡萄糖。在新冠病毒感染患者中,住院患者会出现肝细胞功能受损。其潜在的机制如下:新冠病毒的感染可能通过与胆管细胞上的ACE2结合直接损伤胆管;其次,伴有细胞因子风暴和缺氧相关代谢紊乱的过度炎症是肝损伤的其他潜在机制;此外,抗新冠药物如洛匹那韦可能存在肝细胞毒性。因此,当新冠病毒感染的患者肝细胞广泛受损时,肝细胞合成肝糖原的能力下降,胰高血糖素在肝内的灭活减弱,肝细胞膜上的特异性胰岛素受体数量减少,同时新冠病毒还可以促进肝细胞糖异生作用^[19],最终引起高血糖症。

1.5 COVID-19治疗药物导致高血糖症

1.5.1 糖皮质激素诱发高血糖症

根据我国COVID-19诊疗方案(试行第十版),对于氧合指标进行性恶化、胸部影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态的重型和危重型患者,建议短期内(不超过10日)使用糖皮质激素(地塞米松5 mg/d或甲泼尼龙40 mg/d),短期糖皮质激素的使用可以使重型、危重型COVID-19患者病情得到好转,如可以缩短COVID-19患者有创机械通气的天数^[20],缩短COVID-19患者的总住院时间^[21]。然而,糖皮质激素是体内重要的胰岛素拮抗激素,可诱导和加重胰岛素抵抗、影响胰岛素的敏感性、降低胰岛素分泌,最终诱发患者出现高血糖症或者新发糖尿病^[22]。接受糖皮质激素治疗的COVID-19患者高血糖症发生率显著高于无糖皮质激素使用的COVID-19患者^[23]。在一项纳入254例COVID-19患者的临床研究中显示,47.6%的非糖尿病COVID-19患者在口服地塞米松后出现高血糖症,高峰在服用药物后7~9 h,高血糖组较非高血糖组患者具有较高死亡率(7.4% vs. 1.5%)^[24]。以上研究表明糖皮质激素的治疗是一把双刃剑,在重型和危重型COVID-19患者中使用该治疗需密切监测患者血糖的变化,警惕高血糖症的发生,并及时予以干预以减少不良预后的发生。

1.5.2 抗病毒药物导致血糖升高

我国COVID-19诊疗方案建议在新冠肺炎的早期即进行抗病毒治疗,且越早疗效越好。有报道称,抗病毒药物如蛋白酶抑制剂本身可以增加患者罹患糖尿病的风险^[25],这类药物可以通过攻击胰岛 β 细胞使胰岛 β 细胞对

葡萄糖敏感性受损^[26],可以通过线粒体途径诱导胰岛β细胞凋亡并影响胰岛素分泌^[27],也可以通过与其他药物相互作用导致COVID-19患者出现高血糖症^[28]。在一项健康受试者的研究中显示,利托那韦和泼尼松龙的联用显著增加了受试者血浆中泼尼松龙的药物浓度^[29]。因此,在使用抗病毒药物或联用糖皮质激素时,建议密切监测其疗效及患者血糖水平的变化。

2 COVID-19患者高血糖管理策略

2.1 目标人群

COVID-19与已知糖尿病和非糖尿病患者的高血糖显著相关,持续高血糖状态将显著增加COVID-19患者的死亡风险^[5]。由于缺乏对新冠与高血糖关系的认识,部分易出现高血糖状态或新患糖尿病风险的非住院COVID-19患者的血糖管理容易被忽视^[4],及早识别这类人群并进行高血糖管理及早期干预,对疾病的转归至关重要。

目前尚无明确的COVID-19并发高血糖症的高危人群调查研究,建议对住院及门诊的COVID-19患者进行血糖检测,无论既往是否合并糖尿病,当患者随机血糖 >7.8 mmol/L,就应作为COVID-19患者合并高血糖的目标人群纳入高血糖管理。同时需重点关注糖尿病高危人群,这类人群本身罹患糖尿病风险大,COVID-19显著增加了其发生高血糖症的几率。2020年中国2型糖尿病防治指南^[30]明确定义了成人及青年儿童高危人群,比如年龄(>40 岁)、不良生活方式、高血压、超重及肥胖、血脂异常和糖尿病前期史等均为糖尿病高危因素。在疫情期间,院内外应重视并加强对COVID-19合并这类高危因素人群的血糖监测,一旦出现高血糖表现及时进行血糖管理是有必要的。

2.2 具体管理策略

高血糖的管理策略是综合性的,包括血糖监测、应用降糖药物、生活方式管理和高血糖教育等措施^[30]。

2.2.1 血糖监测方法

为及时干预COVID-19患者高血糖状态、降低不良事件发生,血糖监测是管理方案的重要部分。目前针对高血糖常见的血糖监测方法包括床旁快速血糖检测、持续葡萄糖监测、糖化血红蛋白(HbA_{1c})检测。监测方案的选择需根据患者既往有无糖尿病病史、是否使用激素治疗、激素使用时间、患者营养状态、年龄以及疾病严重程度等因素进行综合考虑,制定个体化血糖监测方案。监测频率应根据患者病情的实际需要来决定,需兼顾有效性和便利性。

对于危重症住院患者,有研究显示通过对患者的腹

部或上臂放置G6传感器和发射器对患者进行实时连续血糖监测(real-time continuous glucose monitoring, rtCGM),与常规的指尖血糖监测相比具有较高的可行性及相当的准确性,显著降低了指尖血糖的检测频率^[31]。实时血糖监测联合指尖血糖监测可以有效改善新冠大流行期间医疗资源紧张的现状,同时实现患者高血糖控制的最优化^[32]。若无实时监测条件,建议对危重症患者每小时监测血糖,及时给予或调整降糖方案,避免低血糖事件的发生。危重症患者、低血压、重度水肿、感染、末梢血液循环障碍若不适合末梢血糖检测,建议检测静脉血糖。贫血、高脂血症、高胆红素血症、使用血管加压药等情况不适合末梢血糖监测,应采用动脉/静脉血监测血糖。

对于绝大多数非危重症的院内外患者可以使用快速血糖仪检测指尖血糖,通常测量三餐前、三餐后2 h和睡前血糖,如出现低血糖则应加测凌晨2-3时的血糖水平。对应用糖皮质激素患者,考虑到激素对血糖的影响,住院期间使用高剂量和重复剂量的糖皮质激素时,高血糖症多见于下午及晚上^[33]。因此,对这类非危重症COVID-19患者,应重点关注午餐后及晚餐前血糖。此外,院内外患者也可以通过连续血糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)更快速、全面掌握血糖控制情况,为治疗提供参考,方便精确调整药物剂量,避免COVID-19患者高血糖及低血糖事件的发生。

HbA_{1c}反映近2~3个月的血糖控制情况,可用于区分应激性高血糖及未发现的糖尿病。KHUNTI等^[4]研究指出,在新冠流行期间,检测HbA_{1c}以确定无症状患者入院前是否存在新诊断的糖尿病,或者入院后是否出现新诊断的糖尿病。我国糖尿病防治指南推荐^[30],当HbA_{1c} $\geq 6.5\%$ 且排除存在影响血红蛋白与血糖关系的疾病或干扰检测的因素后可作为糖尿病的诊断标准。但HbA_{1c}无法反映即刻的血糖水平,也不能反映血糖的波动情况,持续血糖监测联合HbA_{1c}检测可以弥补上述不足。

2.2.2 血糖控制目标

美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)和美国临床内分泌学家协会(American Association of Clinical Endocrinologists, AACE)推荐对于非重症患者空腹血糖值应低于7.8 mmol/L,随机血糖浓度应低于10.0 mmol/L^[34];对于重型患者血糖最好控制在7.8~10.0 mmol/L;对于危重症患者这一目标值应更低,推荐维持在6.1~7.8 mmol/L^[35];在合并严重并发症的垂危患者中或无法进行频繁的血糖监测时,随机血糖浓度可以放宽至11.1 mmol/L^[2]。英国专家指南推荐,在COVID-19患者使用地塞米松期间,血糖应控制在6~10 mmol/L,但部分

患者6~12 mmol/L也能接受^[36]。结合我国糖尿病合并COVID-19血糖管理策略的专家建议^[37]及糖尿病防治指南^[38],推荐糖尿病合并COVID-19者空腹血糖值应控制在6.1~7.8 mmol/L,餐后2 h或随机血糖应控制在7.8~10.0 mmol/L,危重症、高龄、低血糖风险大的患者这一范围可以适当扩大,最高血糖浓度建议不超过13.9 mmol/L。但在实际临床工作中,建议根据患者的临床状态及合并症状况给予个体化血糖控制目标,减少低血糖事件的发生;针对既往无糖尿病的COVID-19患者高血糖症的管理,可以参考糖尿病患者的血糖控制目标。但目前国内仍缺乏相关研究数据的支持,仍需将来进一步的大样本观察性研究或循证医学的证据证实。

2.2.3 高血糖的降糖策略

在COVID-19大流行期间,COVID-19患者并发高血糖症的降糖策略一直存在着激烈的争论,尤其关于控制血糖的最优药物选择。合适的方案不仅降低感染的风险,也减轻并发症的严重程度,改善COVID-19患者的预后。因此,研究并总结COVID-19患者并发高血糖症的降糖药物选择及方案的制定尤为重要。

2.2.3.1 胰岛素治疗

胰岛素是控制持续性高血糖症最有效的利器,尤其对正进行抗病毒及激素治疗的COVID-19患者,它对维持血糖稳定及改善预后非常重要。胰岛素不仅具有降糖作用,在调节炎症介质和营养支持方面也发挥作用。胰岛素方案的制定需根据患者病情程度、营养状况、低血糖风险、有无糖尿病及其并发症、是否激素治疗等因素进行综合考虑。参考2021年美国专家就COVID-19患者并发高血糖症使用胰岛素的降糖策略^[7],通常静脉胰岛素输注是危重症患者高血糖症的一线方案,包括那些既往没有糖尿病的患者,以及大多数高血糖危象患者;此外由激素引起的严重高血糖患者也可受益于持续的胰岛素输注^[33]。当患者病情稳定,可过渡到皮下胰岛素治疗方案。在非糖尿病患者中,轻度应激性高血糖可使用基础胰岛素为主的方法控制,但若血糖持续升高,可选择基础-追加或基础-餐时胰岛素方案,以维持血糖稳定;而对糖尿病患者,需综合考虑其饮食状况、血糖程度及既往降糖方案等情况。轻中度血糖升高(<300 mg/dL)或饮食欠佳者可以选择基础-追加胰岛素方案,基础胰岛素剂量需根据患者状态进行调整,并在餐前或每6 h针对升高部分血糖浓度给予修正胰岛素剂量。重度高血糖症(>300 mg/dL)或营养充足者,建议更换为基础-餐时的多次注射方法或胰岛素泵以实现血糖的灵活管理。

但值得注意的是,COVID-19患者接受糖皮质激素和

抗病毒药物治疗时,需考虑到病毒本身、糖皮质激素及抗病毒药物诱发的胰岛功能受损和胰岛素抵抗因素引起的血糖波动,以此来调整胰岛素剂量、类型和治疗时间。2021年,英国糖尿病专家就COVID-19大流行期间使用地塞米松诱发的高血糖症发布了降糖指南,该指南指出,考虑到胰岛素抵抗,当末梢血糖>12.0 mmol/L时,速效胰岛素的修正剂量需根据患者的体质量或已经接受胰岛素治疗患者的每日胰岛素总剂量进行调整^[36]。此外,在激素使用期间,中长效胰岛素剂量需根据患者血糖情况进行个体化调整,部分患者每日剂量需增加10%~20%直至血糖控制,某些个体中甚至可能需要增加40%或更多^[39]。对于持续使用胰岛素泵的1型糖尿病患者,在使用糖皮质激素治疗期间,若血糖控制欠佳,建议胰岛素剂量可以每24~48 h增加2个单位以达到目标血糖值为止^[39]。最后需注意的是,当炎症反应减轻、激素减量或停止时,胰岛素抵抗现象会下降,此时需密切监测患者血糖值及时调整胰岛素剂量避免低血糖事件发生。

2.2.3.2 非胰岛素药物选择

在COVID-19合并严重高血糖的治疗中,强调首选胰岛素治疗,尤其对重型及危重型患者。对非胰岛素药物不推荐,或部分可用于轻中度感染及门诊患者血糖控制。参考文献^[40],在重度患者中,不推荐使用二甲双胍、胰高血糖素样肽(GLP1)受体激动剂或钠葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂,也不宜用阿卡波糖、噻唑烷二酮类(TZD)、磺脲类这些降糖药,因为这些药物可能延缓降糖时间,或出现胃肠道反应、低血糖、血容量不足、诱发酮症酸中毒等不良反应进一步加重病情。若新冠感染患者脱离了危重症、病情得到稳定,可根据病情考虑是否停用或少用胰岛素(如一日3~4次改为一日1次基础胰岛素),换用或加用非胰岛素药物联合降血糖。具体用药方案需结合患者状态、血糖波动规律及药物特点进行选择。

2.2.4 生活方式管理及高血糖教育

新冠病毒感染期间患者生活方式发生改变,加强生活方式管理及高血糖教育是COVID-19合并高血糖患者血糖管理的重要措施之一。参照我国糖尿病防治指南^[30],医学营养治疗和运动治疗是高血糖生活方式管理的核心,是控制高血糖的基础治疗措施。对于COVID-19患者,尤其是重症和老年患者,更应强调加强营养支持治疗。COVID-19并发高血糖患者均应接受个体化医学营养评估,在患者营养状况的基础上,设定合理的医学营养治疗目标和计划,合理、均衡分配各种营养素,达到患者的代谢控制目标。对于接受肠内营养的患者,专家建议^[7]使用血糖指数较低的配方;对于持续性高血糖的患者,推

荐每4~6 h使用基础胰岛素和短效胰岛素。如需肠外营养支持时,葡萄糖与胰岛素比例为4:1并监测血糖变化。无论接受何种营养方式,首要前提是保证COVID-19患者的营养需求,血糖的控制可以通过血糖监测、胰岛素使用进行维持。饮食上建议少吃多餐、定时定量,做到规律饮食,多摄入高蛋白类食物,新鲜蔬菜和水果,维生素C等。治疗的同时,对高血糖患者进行自我血糖管理教育,包括血糖监测、降糖药物的使用、合理膳食、控制体重、适量运动和心理平衡等,以期改善COVID-19并高血糖患者预后,减少不良事件发生。

3 总结与展望

COVID-19患者容易并发高血糖症甚至易患糖尿病。本文深入探讨了COVID-19患者并发高血糖症的潜在机制以及国内外针对高血糖症的治疗及管理策略。高血糖症是COVID-19患者不良预后的高危因素之一,在COVID-19合并严重高血糖的治疗中,强调首选胰岛素治疗,制定个体化血糖管理策略较为重要,需要从血糖监测、个体化胰岛素降糖方案制定、生活方式以及高血糖教育等方面进行血糖优化管理,最终达到减少不良预后、改善疾病转归的目的。本文所纳入的参考文献大部分为国外相关研究结果,目前国内针对该方面的相关研究数据较少。如针对既往无糖尿病的COVID-19患者、糖尿病合并COVID-19患者、COVID-19患者使用糖皮质激素治疗等因素诱发高血糖症的血糖监测方案、降糖方案以及胰岛素的具体剂量目前尚不清楚,国外的血糖管理策略是否符合我国国情,仍有待更多的临床研究和循证医学证据来支持及验证。

* * *

作者贡献声明 夏娟负责论文构思、调查研究、研究方法、研究项目管理、可视化和初稿写作,杜丽娟负责论文构思、调查研究、研究方法、可视化和初稿写作,席学莉负责监督指导和审读与编辑写作,徐筑萍负责提供资源、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已同意将文章提交给本刊,且对将要发表版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution XIA Juan is responsible for conceptualization, investigation, methodology, project administration, visualization, and writing--original draft. DU Lijuan is responsible for conceptualization, investigation, methodology, visualization, and writing--original draft. XI Xueli is responsible for supervision, and writing--review and editing. XU Zhuping is responsible for resources, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] XIAO F, ZHOU Y C, ZHANG M B, *et al.* Hyperglycemia and blood glucose deterioration are risk factors for severe COVID-19 with diabetes: a two-center cohort study. *J Med Virol*, 2022, 94(5): 1967-1975. doi: 10.1002/jmv.27556.
- [2] American Diabetes Association. 15. Diabetes care in the hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 2020, 43(Suppl 1): S193-S202. doi: 10.2337/dc20-S015.
- [3] LI J, LI Y, WANG Z, *et al.* Increased risk of new-onset diabetes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*, 2023, 11: 1170156. doi: 10.3389/fpubh.2023.1170156.
- [4] KHUNTI K, DeI PRATO S, MATHIEU C, *et al.* COVID-19, hyperglycemia, and new-onset diabetes. *Diabetes Care*, 2021, 44(12): 2645-2655. doi: 10.2337/dc21-1318.
- [5] LOMBARDI A, AGARWAL S, SCHECHTER C, *et al.* In-hospital hyperglycemia is associated with worse outcomes in patients admitted with COVID-19. *Diabetes Care*, 2022, 45(11): 2683-2688. doi: 10.2337/dc22-0708.
- [6] CLAUSEN C L, LEO-HANSEN C, FAURHOLT-JEPSEN D, *et al.* Glucometabolic changes influence hospitalization and outcome in patients with COVID-19: an observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 187: 109880. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109880.
- [7] PASQUEL F J, LANSANG M C, DHATARIYA K, *et al.* Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(3): 174-188. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30381-8.
- [8] HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, SCHROEDER S, *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020, 181(2): 271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- [9] ZHANG F, JENKINS J, De CARVALHO R V H, *et al.* Pan-sarbecovirus prophylaxis with human anti-ACE2 monoclonal antibodies. *Nat Microbiol*, 2023, 8(6): 1051-1063. doi: 10.1038/s41564-023-01389-9.
- [10] WU C T, LIDSKY P V, XIAO Y, *et al.* SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell Metab*, 2021, 33(8): 1565-1576.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2021.05.013.
- [11] EL-HUNEIDI W, HAMAD M, TANEERA J. Expression of SARS-CoV-2 receptor "ACE2" in human pancreatic β cells: to be or not to be!. *Islets*, 2021, 13(5/6): 106-114. doi: 10.1080/19382014.2021.1954458.
- [12] LIU F, LONG X, ZHANG B, *et al.* ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(9): 2128-2130.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.040.
- [13] SHIN J, TOYODA S, NISHITANI S, *et al.* SARS-CoV-2 infection impairs the insulin/IGF signaling pathway in the lung, liver, adipose tissue, and pancreatic cells via IRF1. *Metabolism*, 2022, 133: 155236. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155236.
- [14] MONTEFUSCO L, BEN NASR M, D'ADDIO F, *et al.* Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab*, 2021, 3(6): 774-785. doi: 10.1038/s42255-021-00407-6.
- [15] KARABA A H, ZHOU W, HSIEH L L, *et al.* Differential cytokine signatures of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and influenza infection highlight key differences in pathobiology.

- Clin Infect Dis, 2022, 74(2): 254–262. doi: 10.1093/cid/ciab376.
- [16] BEN NASR M, D'ADDIO F, MONTEFUSCO L, *et al.* Indirect and direct effects of SARS-CoV-2 on human pancreatic islets. *Diabetes*, 2022, 71(7): 1579–1590. doi: 10.2337/db21-0926.
- [17] PIETROPAOLO M, HOTEZ P, GIANNOUKAKIS N. Incidence of an insulin-requiring hyperglycemic syndrome in SARS-CoV-2-infected young individuals: is it type 1 diabetes? *Diabetes*, 2022, 71(12): 2656–2663. doi: 10.2337/db21-0831.
- [18] CHANDRASHEKHAR JOSHI S, POZZILLI P. COVID-19 induced diabetes: a novel presentation. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 191: 110034. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110034.
- [19] BARRETO E A, CRUZ A S, VERAS F P, *et al.* COVID-19-related hyperglycemia is associated with infection of hepatocytes and stimulation of gluconeogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(21): e2217119120. doi: 10.1073/pnas.2217119120.
- [20] NELSON B C, LARACY J, SHOUCRI S, *et al.* Clinical outcomes associated with methylprednisolone in mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(9): e367–e372. doi: 10.1093/cid/ciaa1163.
- [21] DASTENAE Z H, BAHADORI A, DEGHANI M, *et al.* Comparison of the effect of intravenous dexamethasone and methylprednisolone on the treatment of hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *Int J Infect Dis*, 2022, 122: 659–664. doi: 10.1016/j.ijid.2022.07.019.
- [22] LI J X, CUMMINS C L. Fresh insights into glucocorticoid-induced diabetes mellitus and new therapeutic directions. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(9): 540–557. doi: 10.1038/s41574-022-00683-6.
- [23] TRAN V T, MAHÉVAS M, BANI-SADR F, *et al.* Corticosteroids in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(4): 603–610. doi: 10.1016/j.cmi.2020.11.035.
- [24] RHOY Y J J, HOR A, WANG M, *et al.* Dexamethasone-induced hyperglycaemia in COVID-19: glycaemic profile in patients without diabetes and factors associated with hyperglycaemia. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 194: 110151. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110151.
- [25] ALVI R M, NEILAN A M, TARIQ N, *et al.* Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV and heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(5): 518–530. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.083.
- [26] KOSTER J C, REMEDI M S, QIU H, *et al.* HIV protease inhibitors acutely impair glucose-stimulated insulin release. *Diabetes*, 2003, 52(7): 1695–1700. doi: 10.2337/diabetes.52.7.1695.
- [27] ZHANG S, CARPER M J, LEI X, *et al.* Protease inhibitors used in the treatment of HIV+ induce beta-cell apoptosis via the mitochondrial pathway and compromise insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296(4): E925–E935. doi: 10.1152/ajpendo.90445.2008.
- [28] WANG L, XU X, RUAN J, *et al.* Quadruple therapy for asymptomatic COVID-19 infection patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2020, 18(7): 617–624. doi: 10.1080/14787210.2020.1758066.
- [29] PENZAK S R, FORMENTINI E, ALFARO R M, *et al.* Prednisolone pharmacokinetics in the presence and absence of ritonavir after oral prednisone administration to healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 40(5): 573–580. doi: 10.1097/01.qai.0000187444.38461.70.
- [30] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(上). *中国实用内科杂志*, 2021, 41(8): 668–695. doi: 10.19538/j.nk2021080106.
- Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition)(Part 1). *Chin J Pract Intern Med*, 2021, 41(8): 668–695. doi: 10.19538/j.nk2021080106.
- [31] AGARWAL S, MATHEW J, DAVIS G M, *et al.* Continuous glucose monitoring in the intensive care unit during the COVID-19 pandemic. *Diabetes Care*, 2021, 44(3): 847–849. doi: 10.2337/dc20-2219.
- [32] DAVIS G M, FAULDS E, WALKER T, *et al.* Remote continuous glucose monitoring with a computerized insulin infusion protocol for critically ill patients in a COVID-19 medical ICU: proof of concept. *Diabetes Care*, 2021, 44(4): 1055–1058. doi: 10.2337/dc20-2085.
- [33] ROBERTS A, JAMES J, DHATARIYA K. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for inpatient care group. *Diabet Med*, 2018, 35(8): 1011–1017. doi: 10.1111/dme.13675.
- [34] MOGHISSI E S, KORYTKOWSKI M T, DINARDO M, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*, 2009, 32(6): 1119–1131. doi: 10.2337/dc09-9029.
- [35] UMPIERREZ G E, HELLMAN R, KORYTKOWSKI M T, *et al.* Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(1): 16–38. doi: 10.1210/jc.2011-2098.
- [36] RAYMAN G, LUMB A N, KENNON B, *et al.* Dexamethasone therapy in COVID-19 patients: implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes. *Diabet Med*, 2021, 38(1): e14378. doi: 10.1111/dme.14378.
- [37] 中国人民解放军中部战区总医院, 中华医学会糖尿病分会胰岛素抵抗学组. 糖尿病合并新型冠状病毒肺炎血糖管理策略的专家建议. *临床内科杂志*, 2020, 37(3): 215–219. doi: 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.024.
- Central Theater General Hospital of the PLA, Insulin Resistance Group of Chinese Diabetes Society. Expert recommendations on blood glucose management strategies for diabetes mellitus complicated with COVID-19. *J Clin Intern Med*, 2020, 37(3): 215–219. doi: 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.024.
- [38] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(下). *中国实用内科杂志*, 2021, 41(9): 757–784. doi: 10.19538/j.nk2021090106.
- Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) (Part 2). *Chin J Pract Intern Med*, 2021, 41(9): 757–784. doi: 10.19538/j.nk2021090106.
- [39] DASHORA U K, TAYLOR R. Maintaining glycaemic control during high-dose prednisolone administration for hyperemesis gravidarum in type 1 diabetes. *Diabet Med*, 2004, 21(3): 298–299. doi: 10.1046/j.1464-5491.2003.01026_21_3.x-i1.
- [40] LIM S, BAE J H, KWON H S, *et al.* COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(1): 11–30. doi: 10.1038/s41574-020-00435-4.

(2023-02-02收稿, 2024-01-04修回)

编辑 刘华



开放获取

Open Access

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有

Editorial Office of Journal of Sichuan University (Medical Science)