

· 糖尿病与 COVID-19 ·

新型冠状病毒感染合并糖尿病患者使用胰岛素的专家建议

中国研究型医院学会糖尿病专委会胰岛功能和胰岛素应用学组

doi: 10.3969/j.issn.1006-6187.2020.03.001



一、新型冠状病毒感染和糖尿病的相互影响

新型冠状病毒感染(COVID-19)是由新型冠状病毒(2019-nCoV)感染引起的肺部炎症,以呼吸道症状(发热、咳嗽)为主,少数出现腹泻(2.0%~10.1%)、恶心、呕吐(1.0%~3.6%),部分患者肺部病变进展快,严重时可导致大量肺泡损伤和呼吸衰竭(进行性呼吸困难、低氧血症)^[1]。对 COVID-19 患者行病理解剖显示深部气道和肺泡损伤为特征的炎性反应,CD4 和 CD8 T 细胞数大幅减少,免疫损伤严重^[2-3]。Deng 等^[4]对 26 例死亡病例分析发现,COVID-19 合并糖尿病患者为 42.3%。

SARS 冠状病毒 S 蛋白位于病毒表面,是病毒的主要抗原蛋白之一。血管紧张素转换酶 2 (ACE2)在气道上皮细胞、肠道及胰腺等组织中均有表达,先期作为冠状病毒侵入细胞的受体,感染后 ACE2 表达下降促进肺组织损伤。SARS-CoV 与 ACE2 受体结合并损伤胰岛细胞,导致血糖升高甚至急性糖尿病^[5];而近一半的 MERS-CoV 感染患者伴有糖尿病^[6]。2019-nCoV 同样以 ACE2 作为受体^[7],而其 S 蛋白和 ACE2 的结合强度是 SARS-CoV 的 10~20 倍^[8]。动物实验^[9]显示,糖尿病小鼠 ACE2 活性显著增加,故 2019-nCoV 感染可通过更活跃的 ACE2 加剧糖尿病患者血糖升高和代谢异常^[10]。

正常人体通过自然屏障(完整的皮肤和粘膜表面)、活性氧、细胞因子和趋化因子等防御病原体入侵,经免疫反应消除病原体。高血糖影响患者的免疫防御功能,使糖尿病神经病变引起自然屏障损伤并导致机体免疫细胞活力下降^[10]。炎症因子诱导抗体产生和激活效应 T 细胞,对抵抗病原体

和适应性免疫反应起损害作用。高血糖还可诱导外周血单核细胞分泌 IL-1、IL-6 和 IL-17A 能力下降,并减弱其活性,导致免疫反应受损^[11-12]。此外,高血糖还抑制白细胞招募,使病原体识别缺陷、嗜中性粒细胞功能紊乱、巨噬细胞功能障碍、自然杀伤细胞功能紊乱,以抑制抗体和补体效应^[13]。故糖尿病患者是各种感染的易感人群,包括肺结核、肺炎、尿路感染、皮肤和软组织感染等的发生风险在糖尿病患者中随着 HbA_{1c} 的升高而增加,感染是导致糖尿病患者病情进展的重要因素^[14-16]。

病毒感染加重糖尿病的机制:

1. 直接损伤机制。冠状病毒可通过 ACE2 受体直接作用于胰岛 β 细胞^[5],导致胰岛 β 细胞坏死/凋亡和功能受损。

2. 间接/免疫介导作用。病毒抗原作用于机体免疫系统,通过改变主要组织相容性复合体表达、激活淋巴细胞、辅助激活抗原呈递细胞、激活自体反应 T 细胞、改变免疫调节细胞^[17-18]等作用,损伤胰岛 β 细胞。

3. 感染促进单核细胞和组织释放多种细胞因子^[2],从而导致 IR 和应激性高血糖。合并细菌感染特别是革兰氏阴性细菌细胞壁中提取的内毒素,可促进 TNF- α 和各种白细胞介素二次生成。TNF- α 通过改变胰岛素受体底物 Z6 的信号传导特性引起肝脏和骨骼肌的 IR,终致血糖进一步升高。

临床研究^[19]显示,高血糖增加冠状病毒肺炎患者危重症的比例和死亡率。既往研究^[20-21]结果也表明,血糖控制可改善糖尿病患者的免疫功能,减少糖尿病合并感染患者发生糖尿病急性并发

执笔作者单位:430071 武汉大学中南医院内分泌科(熊青、代喆、徐焱成)

通信作者:纪立农,Email:jiln@bjmu.edu.cn;肖新华,Email:xiaoxinhua@medmail.com.cn;徐焱成,Email:xjl100901@whu.edu.cn

症、降低与严重感染相关的发病率和死亡率、改善预后。故在 COVID-19 合并糖尿病或高血糖的患者中,控制高血糖不但可以降低糖尿病急性并发症的发生风险,还可改善 COVID-19 的总体预后。

二、COVID-19 合并糖尿病的胰岛素应用

国家卫健委最新发布的 2019-nCoV 感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)将 COVID-19 分为轻型、普通型、重型及危重型,除轻型(包括无症状携带者)外,其他 3 种类型患者均有肺部病变。

合并糖尿病 COVID-19 轻型患者的基础治疗是规律饮食,保证每天高蛋白食物的摄入,足量饮水;每天进行低或中等强度的有氧运动,以心跳和呼吸加快但不急促为宜,可选择室内做操、打拳等锻炼方式,每周约 150 min。鼓励普通型和重型 COVID-19 患者进行简单的肢体活动;保证充分的睡眠和休息,提高自身免疫力。

血糖监测频率应与胰岛素治疗方案相关,胰岛素使用剂量一般按空腹、餐前或睡前血糖值调整。合并高血糖的重型和危重型患者,根据降糖治疗需要每 1~2 h 监测一次血糖,在血糖控制平稳后,监测间隔可增加至 2~4 h。对于既往无糖尿病患者在糖皮质激素治疗期间,也需要监测血糖。糖皮质激素所致高血糖常出现在午餐后至睡前而 FBG 却可能正常,但随疾病进展或糖皮质激素持续应用,FBG 也可随之升高。

病毒感染可加重糖尿病患者的血糖,甚至诱发糖尿病急性并发症,而高血糖又可引起免疫异常,进一步加重感染、缺氧及 COVID-19 的病情。故有潜在感染倾向和加重无氧酵解的口服降糖药物应慎用;部分 COVID-19 患者有腹胀、恶心及腹泻等症状,故在患病期间应避免使用有胃肠道副作用的口服降糖药物。

胰岛素具有无胃肠道副作用、降糖效果明显、有利于组织修复、剂量可及时调整且不受肝肾功能禁忌等优点,应作为 COVID-19 合并糖尿病或高血糖患者的治疗首选。胰岛素治疗方案应尽可能模拟生理性胰岛素分泌,以中、长效胰岛素补充基础胰岛素的不足,速效或短效胰岛素补充餐时胰岛素的不足,并根据血糖变化调整用量,避免过量使用导致低血糖。

1. COVID-19 患者血糖轻、中度增高(FBG 10.0~13.9 mmol/L)^[22]

2019-nCoV 与胰岛上的 ACE2 受体结合损伤胰岛 β 细胞^[5],使感染患者处于应激状态,应激激素(胰升血糖素、生长激素、儿茶酚胺等)升高,胰岛素绝对/相对缺乏,肌肉、脂肪等组织对葡萄糖摄取减少,拮抗胰岛素降糖,加重高血糖。

临床表现:除 COVID-19 表现外,兼有不同程度倦怠、乏力、口干、血糖升高等。

治疗要点:除针对 COVID-19 治疗外,首选胰岛素治疗。即使是轻型和普通型 COVID-19 患者免疫力低下时病情也可迅速进展,且糖尿病患者血糖控制不佳可加重感染和病情,故必须及时调整胰岛素剂量以达到良好控制血糖,对既往的胰岛素治疗患者,胰岛素剂量须增加约 10%~30%^[23]。根据患者年龄及并发症情况,血糖控制目标为一般或者严格控制^[24]。

因 COVID-19 患者的食欲受影响,故提倡使用三餐前短效或速效胰岛素+睡前中或者长效胰岛素降糖,该方案可根据患者的饮食及血糖情况灵活调整胰岛素用量,长效基础胰岛素可从 6 U 起始,根据血糖控制达标情况调整胰岛素剂量。

2. 并发糖尿病酮症酸中毒(DKA)

临床证据^[1,25-26]显示,COVID-19 重型及危重型患者中糖尿病的发生比例明显升高,合并 DKA 及高血糖高渗状态(HHS)患者中高龄、有伴发疾病和并发症患者更多^[27];部分患者使用糖皮质激素加重高血糖^[28-29]。2019-nCoV 感染时,胰岛细胞结构和功能受影响,胰岛素缺乏更明显,是 COVID-19 合并糖尿病患者发生急重症的基础。

临床表现:除 COVID-19 表现外,兼有口干、多饮、多尿,恶心、呕吐、食欲差,呼吸有烂苹果味,肌肉酸痛,视物模糊,甚至嗜睡、昏迷,脱水征,尿酮体阳性。

诊断标准:血清酮体升高或尿糖和酮体阳性伴血糖增高,血 pH 和/或二氧化碳结合力降低,即诊断为 DKA。

治疗要点:积极补液,以静脉泵输入小剂量短效胰岛素阶梯式控制血糖,防止血糖下降过快导致脑水肿。静脉泵可精准调整胰岛素的用量并有

利于控制液体入量,尤其适合心肺功能不全的患者。推荐初始剂量为 $0.1 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,重型患者可采用首剂静脉注射胰岛素 0.1 U/kg ,随后以 $0.1 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 速度持续静脉泵输注,使患者每小时血糖下降 $3.3 \sim 5.6 \text{ mmol/L}$ 。若血糖在 1 h 内未降低 10%,则应加大胰岛素剂量或滴速。酮体的代谢需要能量,当血糖达到 13.9 mmol/L 时,胰岛素输注速率调至 $0.02 \sim 0.05 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,使血糖维持在 $8.3 \sim 11.1 \text{ mmol/L}$,改用 5% 葡萄糖生理盐水代替氯化钠溶液,并根据血糖变化调整胰岛素给药速度;合并有心肺功能不全需控制补液量,加大泵入胰岛素浓度或改用皮下注射。合并低血压患者应静滴等渗盐水和胶体溶液至血压稳定^[30]。若合并高血压患者使用硝苯地平、普萘洛尔、氢氯噻嗪、某些抗病毒药及糖皮质激素等可影响糖代谢的药物,应予处理。行气管插管和呼吸机的患者应注意镇静剂对血糖的影响,适时检测血糖和调整胰岛素剂量。

纠正钾离子代谢紊乱:高渗利尿、呕吐和胰岛素应用引起的钾转移导致机体缺钾,在排尿 $\geq 40 \text{ ml/h}$ 情况下,血钾 $< 5.3 \text{ mmol/L}$ 时应开始补钾。对严重缺氧安装体外膜肺氧合(ECMO)加抗凝药的患者,少数并发症有溶血、高钾血症,应予适当降钾治疗,避免钾离子代谢紊乱引起心律失常、心脏骤停或呼吸肌无力。

DKA 通常在给予补液和胰岛素治疗后酸中毒随之纠正。如 $\text{pH} < 7.0$ 需补碱,可在 400 ml 无菌水中加入 100 mmol 碳酸氢钠,以 200 ml/h 的速度给药,持续 2 h,直至静脉 $\text{pH} > 7.0$,否则间隔 2 h 重复一次。在 DKA 纠正后,根据患者进食情况及是否应用肠内(外)营养,给予多次胰岛素注射或胰岛素静脉泵入。

3. 并发 HHS

2019-nCoV 感染、高龄、脱水及糖皮质激素的使用均为 HHS 诱因。COVID-19 合并糖尿病易出现血糖升高,引起渗透性利尿,细胞内外液体失衡导致严重高血糖和有效渗透压升高,而高血糖、缺氧致乳酸增高亦可进一步升高渗透压。此外,因合并心衰及肺水肿注射利尿剂、颅内压升高而使用脱水剂等均可升高血糖和渗透压。

临床表现:除 COVID-19 表现外,兼有口渴、

多尿并逐渐加重,乏力,视物模糊,皮肤弹性差,当患者血浆有效渗透压 $\geq 320 \text{ mOsm/L}$ 时,即可出现淡漠、幻觉、嗜睡等精神症状; $\geq 350 \text{ mOsm/L}$ 时,40% 的患者可有神志模糊或昏迷。

诊断标准:(1)血糖 $\geq 33.3 \text{ mmol/L}$;(2)有效血浆渗透压 $\geq 320 \text{ mOsm/L}$;(3)血清 $\text{HCO}_3^- \geq 18 \text{ mmol/L}$ 或动脉血 $\text{pH} \geq 7.30$;(4)尿糖呈强阳性而血清酮体及尿酮体阴性或弱阳性;(5)阴离子间隙 $< 12 \text{ mmol/L}$ 。

治疗要点:输液和补充胰岛素,通过增加尿糖排除、减少拮抗激素水平和促进糖元合成而降糖。初始胰岛素使用同于 DKA,当血糖降至 16.7 mmol/L 时,应降低输注速率至 $0.02 \sim 0.05 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,用 5% 葡萄糖生理盐水加适量的胰岛素和氯化钾静脉点滴,并不断监测血糖调整胰岛素用量使血糖维持在 $13.9 \sim 16.7 \text{ mmol/L}$,直至 HHS 危象消失。HHS 患者对胰岛素较敏感,故胰岛素用量较小,须及时补钾,一般不需补碱。

此外,COVID-19 合并糖尿病 HHS 患者除针对感染、炎症及缺氧等治疗外,若出现心衰、肺水肿及颅高压并使用利尿、脱水和糖皮质激素类药物时,应注意避免超大剂量和超长时间使用,并需要加强对血糖的监测和参照 DKA 处理。

4. 并发乳酸酸中毒(LA)

高血糖、感染、缺氧、脱水或促进无氧酵解药物的大量应用均是 LA 的常见诱因。COVID-19 病情进展中出现呼吸困难、缺氧、动脉血氧饱和度下降,可导致无氧酵解增加、线粒体功能障碍、丙酮酸等酸性代谢产物积聚形成高乳酸血症^[31]。COVID-19 合并糖尿病患者的血糖引起的高血糖和胰岛素不足,还可使丙酮酸脱氢酶活性降低,导致血乳酸进一步升高,严重时引起 LA。

临床表现:除 COVID-19 表现外,兼有呼吸深大、神志模糊、嗜睡、木僵、昏迷,可伴恶心、腹痛,缺氧诱发紫绀、休克及原发病表现。

诊断标准:(1)血乳酸 $\geq 5 \text{ mmol/L}$;(2)动脉血 $\text{pH} \leq 7.35$;(3)阴离子间隙 $> 18 \text{ mmol/L}$;(4) $\text{HCO}_3^- < 10 \text{ mmol/L}$;(5) CO_2 结合力降低;(6)丙酮酸增高,乳酸/丙酮酸 $\geq 30:1$;(7)有糖尿病史或符合糖尿病诊断标准;(8)血酮体正常。

治疗要点:恢复组织灌注和纠正缺氧,减少乳

酸产生,促进利尿排酸。降糖宜胰岛素与葡萄糖合用,静脉葡萄糖+胰岛素按一定比例(3~5:1)补液,可减少糖无氧酵解和有利于血乳酸清除。需纠酸治疗时宜选用 NaHCO_3 ,忌用乳酸钠,以避免乳酸含量进一步升高。在重型和危重型 COVID-19 患者中,易于出现多器官系统损伤,特别是合并呼吸系统和循环系统衰竭时易并发 LA,若需联合使用肾上腺素镇静剂、利尿剂及普萘洛尔等药物,则需密切注意血糖的监测和控制。

5. 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)加重血糖升高

合并糖尿病 COVID-19 重型患者可出现 ARDS^[32-33],导致血糖进一步升高。

ARDS 出现的顽固性低氧血症及全身炎症导致胰岛 β 细胞缺氧坏死;肾脏缺氧损害及广泛的血栓和纤维蛋白沉积所致血管堵塞和微循环结构受损,使葡萄糖不能排出;呼吸衰竭时线粒体能量代谢异常,葡萄糖利用障碍等均可加重患者高血糖。

临床表现:除 COVID-19 表现外,随着病情进展,可出现呼吸急促、口唇及指(趾)端紫绀、顽固性低氧血症,并伴有胸闷、咳嗽、血痰等。

治疗要点:加强机械通气,必要时使用 ECMO 提供持续的体外呼吸与循环支持,抗感染及化痰等治疗,使用静脉泵输入短效胰岛素控制血糖 7.8~10.0 mmol/L。

6. 糖皮质激素加重高血糖

糖皮质激素可促进肝脏糖异生与糖原分解,增加肝糖输出,降低骨骼肌和脂肪组织对葡萄糖的利用及 IS;糖皮质激素还直接作用胰岛 β 细胞,使其功能受损而加重高血糖。

COVID-19 的大部分重型患者使用糖皮质激素治疗^[28-29],以抗炎、抗病毒及免疫抑制等,但可使合并糖尿病患者血糖升高或血糖波动。

治疗要点:胰岛素是使用外源性糖皮质激素患者的一线药物^[34]。须采用最小有效剂量长效胰岛素补充基础胰岛素的不足。COVID-19 患者住院期间使用大剂量激素冲击治疗时,可同时按 2~4 U/h 给予皮下注射或静脉泵输入短效人胰岛素降低血糖,及时根据血糖情况调整胰岛素剂量,以避免激素的使用导致血糖过高。血糖控制目标为:餐前

血糖<7.0 mmol/L,餐后血糖<10 mmol/L。在重型和危重型患者中对于氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态的,酌情短期内(3~5 d)使用糖皮质激素,剂量不超过相当于甲泼尼龙 1~2 mg/kg/d,在应用糖皮质激素期间注意血糖监测和胰岛素剂量调整。

7. 合并肝肾功能异常

COVID-19 合并糖尿病患者中 41% 可出现谷丙转氨酶或谷草转氨酶异常增高^[24]。COVID-19 患者肝活检标本显示为中度脂肪变性和轻度小叶及门脉活动,该损伤可能由 2019-nCoV 感染或药物性肝损伤引起^[2]。2019-nCoV 进入 HeLa 细胞需要 ACE2 的参与,COVID-19 患者的肝脏异常可能与病毒通过 ACE2 靶向肝细胞损伤有关^[35-36],故患者肝损伤可能性大^[27]。COVID-19 患者可能会出现急性肾脏损伤^[37],肾活检显示肾小管上皮变性、脱落,有微血栓和灶性纤维化,合并有肾功能衰竭,可能与低灌注和药物相关。为避免口服降糖药加重脏器负担或损伤,宜首选速效或短效胰岛素,尽量慎用中长效胰岛素,以减少其在体内蓄积而发生低血糖。

8. 肠内(外)营养导致血糖增高

合并糖尿病 COVID-19 重型及危重型患者,不能进食,需要鼻饲肠内营养和静脉输液的肠外营养。静脉输液配比为葡萄糖(g)与胰岛素(U)的比例为 2~4:1;鼻饲时需餐时皮下注射速效或短效胰岛素控制血糖。鼻饲饮食及静脉补充能量的摄入稳定,故血糖较易稳定控制,若出现血糖异常升高或者降低,则可间接反应患者病情的变化。

9. 预防低血糖,避免大幅度血糖波动

COVID-19 合并糖尿病患者的高血糖控制欠佳和胰岛素应用过量,出现的消化道症状、食欲减退、营养摄入差等,均易造成血糖波动。

低血糖症可引起 QT 间期延长,心肌缺血,甚至诱发心绞痛、心律失常。

治疗要点:规律的饮食、运动、患者教育、个体化的降糖目标、精准使用胰岛素以及合适的血糖控制范围都是预防低血糖和避免血糖波动的措施。接受药物治疗的糖尿病患者血糖 ≤ 3.9 mmol/L 即可诊断低血糖,应调整胰岛素剂量,补充葡萄糖或含糖食物,防止恶性低血糖事件发生。

三、血糖控制目标

根据患者不同病情特点及年龄设定个体化血糖控制目标^[24]。

1. 宽松控制——适用于 COVID-19 合并糖尿病患者中具有低血糖高危风险、合并严重心脑血管疾病、重型及危重型 COVID-19 患者。FBG 或餐前血糖(PMBG)7.8~10.0 mmol/L, 2 hBG 或随机血糖(RBG)7.8~13.9 mmol/L。

2. 一般控制——适用于合并糖尿病 COVID-19 轻型及普通型患者中具有高危心脑血管疾病风险, 包括男性>50 岁或女性>60 岁合并一项危险因素患者(即心血管疾病家族史、高血压、吸烟、血脂紊乱或蛋白尿), 或伴有稳定心脑血管疾病患者。FBG 或 PMBG 6.1~7.8 mmol/L, 2 hBG 或 RBG 7.8~10.0 mmol/L。

3. 严格控制——适用于合并糖尿病 COVID-19 轻型或普通型、无并发症、无心脑血管疾病、非老年(<65 岁)患者。FBG 或 PMBG 4.4~6.1 mmol/L, 2 hBG 或 RBG 6.1~7.8 mmol/L。

四、小结

COVID-19 合并糖尿病, 两种疾病互相影响导致感染和血糖控制难度增加及病情加重。对于 COVID-19 患者的高血糖应仔细分析, 在综合治疗 COVID-19 的同时, 加强对糖尿病及相关并发症的合理控制, 有利于改善预后。

中国研究型医院学会糖尿专委会胰岛功能和胰岛素应用学组编写组专家: 纪立农 赵家军 周智广 肖新华 郭立新 李小英 徐春 窦京涛 洪天配 杨金奎 李焱 徐焱成 刘铭 肖建中 李玉秀 王颜刚 高凌 匡洪宇 袁慧娟 吕肖锋

参 考 文 献

- [1] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-Infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA, 2020, doi: 10. 1001/jama. 2020. 1585.
- [2] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med, 2020, doi: 10. 1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [3] Liu WJ, Zhao M, Liu K, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: implications for vaccine development against MERS-CoV. Antiviral Res, 2017; 82-92.
- [4] Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. J Clin Med,

2020, 9; doi: 10. 3390/jcm90205.

- [5] Yang JK, Lin SS, Ji XJ, et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. Acta Diabetol, 2010, 47: 193-199.
- [6] Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis, 2016, 49: 129-133.
- [7] 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, Mar 4. pii: S0092-8674(20) 30229-30224.
- [8] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science, 2020, 367: 1260-1263.
- [9] Wysocki J, Ye M, Soler MJ, et al. ACE and ACE2 activity in diabetic mice. Diabetes, 2006, 55: 2132-2139.
- [10] Bindom SM, Lazartigues E. The sweeter side of ACE2: physiological evidence for a role in diabetes. Mol Cell Endocrinol, 2009, 302: 193-202.
- [11] Tessaro FHG, Ayala TS, Nolasco EL, et al. Insulin influences LPS-induced TNF-alpha and IL-6 release through distinct pathways in mouse macrophages from different compartments. Cell Physiol Biochem, 2017, 42: 2093-2104.
- [12] Spindler MP, Ho AM, Tridgell D, et al. Acute hyperglycemia impairs IL-6 expression in humans. Immun Inflamm Dis, 2016, 4: 91-97.
- [13] Berbudi A, Rahmadika N, Cahyadi AI, et al. Type 2 diabetes and its impact on the immune system. Curr Diabetes Rev, 2019, doi: 10. 2174/1573399815666191024085838.
- [14] Critchley JA, Carey IM, Harris T, et al. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study. Diabetes Care, 2018, 41: 2127-2135.
- [15] Prada-Medina CA, Fukutani KF, Pavan KN, et al. Systems immunology of diabetes-tuberculosis comorbidity reveals signatures of disease complications. Sci Rep, 2017, 7: 1999.
- [16] Martins M, Boavida JM, Raposo JF, et al. Diabetes hinders community-acquired pneumonia outcomes in hospitalized patients. BMJ Open Diabetes Res Care, 2016, 4: e000181.
- [17] Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. Viruses, 2020, 12 (3). pii: E254. doi: 10. 3390/v12030254.
- [18] Baruah V, Bose S. Immunoinformatics-aided identification of T cell and B cell epitopes in the surface glycoprotein of 2019-nCoV. J Med Virol, 2020, 92: 495-500.
- [19] Gupta R, Ghosh A, Singh AK, et al. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. Diabetes Metab Syndr, 2020, 14: 211-212.

- [20] Dunachie S, Chamnan P. The double burden of diabetes and global infection in low and middle-income countries. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2019, 113: 56-64.
- [21] Toniolo A, Cassani G, Puggioni A, et al. The diabetes pandemic and associated infections: suggestions for clinical microbiology. *Rev Med Microbiol*, 2019, 30: 1-17.
- [22] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes care*, 2020, 43 (Suppl 1): doi: 10.2337/dc20-S001.
- [23] Calliari LE, Almeida FJ, Noronha RM. Infections in children with diabetes. *J Pediatr (Rio J)*, 2019, doi: 10.1016/j.jped.2019.09.004.
- [24] 中国住院患者血糖管理专家组. 中国住院患者血糖管理专家共识. *华内分泌代谢杂志*, 2017, 33: 1-9.
- [25] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, 395: 497-506.
- [26] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 2020, 395 (10223): 507-513.
- [27] Li K, Wu J, Wu F, et al. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Invest Radiol*, 2020, doi: 10.1097/RLI.0000000000000672.
- [28] Zhou YH, Qin YY, Lu YQ, et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl)*, 2020, doi: 10.1097/CM9.0000000000000791.
- [29] Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: an update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and guidelines of integrative chinese-western medicine for the management of 2019 novel coronavirus disease. *Am J Chin Med*, 2020, 13: 1-26.
- [30] Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: an update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism*, 2016, 65: 507-521.
- [31] 彭晏东, 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. *中华心血管病杂志*, 2020, 48, DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105.
- [32] Albarello F, Pianura E, Di Stefano F, et al. 2019-novel coronavirus severe adult respiratory distress syndrome in two cases in Italy: an uncommon radiological presentation. *Int J Infect Dis*, 2020, 93: 192-197.
- [33] Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*, 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- [34] Paredes S, Alves M. Management and treatment of glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Acta Med Port*, 2016, 29: 556-563.
- [35] Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol*, 2020, 94. pii: e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
- [36] Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*, 2020.
- [37] 杨向红, 孙仁华, 陈德昌. 新型冠状病毒肺炎诊治: 急性肾损伤不容忽视. *中华医学杂志*, 2020, 100, DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200229-00520.

(收稿日期: 2020-03-05)

(本文编辑: 钱钰)