



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.005

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.005

· 综述与讲座 ·

糖尿病合并新型冠状病毒肺炎患者的胰岛素治疗

熊青 徐焱成

【摘要】 由于高血糖对患者身体免疫系统的损害,导致糖尿病患者极易受病毒、细菌感染而加重病情。而新型冠状病毒肺炎在全世界蔓延,传染性极强,重症患者救治困难。我国糖尿病患者约 1.298 亿,是新型冠状病毒肺炎的主要合并症,本文从糖尿病与新型冠状病毒肺炎的相互影响、不同状态下高血糖的胰岛素治疗及血糖控制目标,阐述糖尿病合并新型冠状病毒肺炎患者的胰岛素治疗方案,以提高糖尿病合并新型冠状病毒肺炎的诊治效果和改善预后。

【关键词】 糖尿病; 新型冠状病毒肺炎; 胰岛素

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A

糖尿病是一种常见的慢性疾病,在过去 40 年里,糖尿病在我国的患病率从 1980 年的 0.67% 迅速增长

至 2017 年的 12.8%,糖尿病前期患病率为 35.2%^[1]。糖尿病急慢性并发症严重损害患者的血管、神经、组织等,我国每年有约 83.4 万人死于其并发症。而具有高传染性的新型冠状病毒更易侵犯糖尿病患者,该病毒可通过多种途径损伤胰岛 β 细胞,导致胰岛功能下降,血糖进一步升高,血糖控制难度加大。越来越多的研究强调了血糖水平与新型冠状病毒肺炎 (COVID-19,

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (81970718)

作者单位:430071 武汉,武汉大学中南医院内分泌科

通讯作者:徐焱成, E-mail:oxye@163.com

注:第一作者现在中南大学湘雅医学院附属海口医院工作

- [35] Klein R, Lee KE, Knudtson MD, et al. Changes in visual impairment prevalence by period of diagnosis of diabetes; the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy [J]. Ophthalmology, 2009, 116 (10):1937-1942.
- [36] Madsen-Bouterse SA, Kowluru RA. Oxidative stress and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2008, 9 (4):315-327.
- [37] Nowotny K, Jung T, Höhn A, et al. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus [J]. Biomolecules, 2015, 5 (1):194-222.
- [38] Lin N, Zhang H, Su Q. Advanced glycation end-products induce injury to pancreatic beta cells through oxidative stress [J]. Diabetes Metab, 2012, 38 (3):250-257.
- [39] Ceriello A, Esposito K, Piconi L, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients [J]. Diabetes, 2008, 57 (5):1349-1354.
- [40] Chantrelau E, Kimmerle R, Meyer-Schwickerath R. Insulin, insulin analogues and diabetic retinopathy [J]. Arch Physiol Biochem, 2008, 114 (1):54-62.
- [41] Zhao C, Wang Y, Xu D, et al. Insulin and risk of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: data from a meta-analysis of seven cohort studies [J]. Diagn Pathol, 2014, 9:130.
- [42] Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2014, 14 (8):473.
- [43] Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al. Diabetes Control and Complications Trial /Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study [J]. Diabetes Care, 2010, 33 (5):1090-1096.
- [44] Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study [J]. Diabetes Res Clin Pract, 1995, 28 (2):103-117.
- [45] Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R. DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study [J]. Diabetes Care, 2014, 37 (1):31-38.
- [46] Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes [J]. Brain, 2015, 138 (Pt 1):43-52.
- [47] Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2011, 27 (7):629-638.
- [48] Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017 [J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17 (1):83.
- [49] Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, et al. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus—Mechanisms, Management, and Clinical Considerations [J]. Circulation, 2016, 133 (24):2459-2502.
- [50] Bertolucci MC, Salles JEN, Silva-Nunes J, et al. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetol Metab Syndr, 2020, 12:45.
- [51] Jialal I, Chaudhuri A. Targeting inflammation to reduce ASCVD in type 2 diabetes [J]. J Diabetes Complications, 2019, 33 (1):1-3.

(收稿日期:2021-07-20)

(本文编辑:张一冰)

简称新冠肺炎)呈正相关,高血糖新冠肺炎患者的粗死亡率约为 7.3%,远高于血糖正常患者(0.9%);在糖尿病患者中,需要重症监护的比例高达 22.2%;此外,在重症死亡病例中,34% 患者血糖升高^[2]。空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 的 COVID-19 住院患者白细胞介素(IL)-6、IL-8、C 反应蛋白(CRP)水平较高,淋巴细胞计数较低,预后更差,死亡风险增加,而严格控制血糖有利于改善预后^[3]。从患者的整体病情出发,尽早选用胰岛素控制好血糖,避免病情加重,有利于改善预后或减少病重率、病死率。

一、糖尿病与新冠肺炎的相互影响

新冠肺炎是由严重急性呼吸道综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2)感染引起的肺部炎症,其主要合并症为高血压(53.8%)和糖尿病(42.3%)^[4]。新型冠状病毒感染可引起炎症和免疫风暴导致血糖进一步升高和呼吸、循环等多器官功能损伤。血管紧张素转换酶 2 (ACE2)在气道上皮细胞及胰腺等脏器中广泛表达^[5],在调节血压、代谢和抗炎中起重要作用,被识别为 SARS-CoV 的受体,在 SARS-CoV 诱导的肺损伤中具有重要作用^[6-7]。COVID-19 感染降低 ACE2 的表达,导致细胞损伤、过度炎症和呼吸衰竭。急性高血糖症可上调 ACE2 表达,利于病毒进入细胞中;而慢性高血糖会下调 ACE2 的表达,使细胞容易受到病毒炎症的破坏^[8]。

病毒感染导致高血糖。SARS-CoV-2 感染者淋巴细胞减少,血清铁蛋白和 CRP 水平升高^[9],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 淋巴细胞细胞的数量大幅减少,趋化因子受体(CCR)6⁺辅助性 T 淋巴细胞(Th)17 和细胞毒性颗粒增高,显示患者免疫损伤严重,推测与病毒感染可能增加程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)的表达有关^[2,10-11]。与之相似的重症急性呼吸综合征(SARS)患者行病理切片染色显示胰岛对 ACE2 染色较强^[12]。因此认为 SARS-CoV-2 感染损伤患者胰岛细胞导致高血糖甚至糖尿病的潜在机制为:(1)SARS-CoV-2 S 蛋白与 ACE2 受体结合直接损伤胰岛 β 细胞,胰岛素分泌缺乏,从而诱发和加重糖尿病,甚至严重的糖尿病酮症酸中毒(DKA),重症感染患者需使用大量胰岛素^[12]。(2)间接/免疫介导作用:SARS-CoV-2 对胰岛 β 细胞持续感染、周围组织感染和释放有毒物质,从而改变主要组织相容性复合体(MHC)表达、激活淋巴细胞、抗原呈递细胞(APC)和自身反应性 T 淋巴细胞、改变免疫调节(调控 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞、自然杀伤 T 淋巴细胞)及记忆性 T 淋巴细胞功能等,使胰岛 β 细胞功能

受损^[13-14]。(3)二肽基肽酶 IV(DPP-4)是一种广泛表达的 II 型跨膜糖蛋白,为人类冠状病毒的功能受体,在葡萄糖和胰岛素代谢中起主要作用,同时增加 2 型糖尿病患者的炎症反应程度,因此推测 SARS-CoV-2 也可能通过 DPP-4 导致血糖增高^[15]。(4)感染促进炎症因子的释放从而产生胰岛素抵抗及应激性高血糖。肿瘤坏死因子(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胰岛素抵抗,导致应激性高血糖。

糖尿病患者对病毒的易感性增加^[16]。糖尿病患者的免疫反应被打乱,除神经病变导致的自然屏障损伤外,胰岛素缺乏和高血糖还会影响细胞免疫^[17]。先天性免疫反应缺陷和适应性免疫反应功能障碍导致糖尿病患者的免疫系统对入侵病原体反应无力^[18]。葡萄糖诱导健康受试者外周血单个核细胞(PBMCs)分泌 IL-6 和 IL-17A 下降,高血糖可减弱巨噬细胞和白细胞在消灭病原体方面的活性,导致免疫反应受损^[19],包括:抑制白细胞招募;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;抑制抗体和补体效应^[18]。免疫是对抗 SARS-CoV-2 的第一道防线,高血糖患者的免疫紊乱使病原体在宿主体内的增殖不受阻碍,病毒复制活跃^[20]。高血糖抑制中性粒细胞的趋化作用,减少中性粒细胞、巨噬细胞和单核细胞的吞噬作用,并损害固有细胞介导的功能免疫^[21]。在 COVID-19 患者中,促炎 Th17 CD4⁺T 淋巴细胞和细胞因子水平外周血 CD4⁺和 CD8⁺T 淋巴细胞计数升高减少^[22],高血糖使 T 淋巴细胞更容易被病毒感染,致使 T 淋巴细胞功能障碍和淋巴细胞减少^[3]。因此,糖尿病患者感染的风险增加,尤其是流行性感冒和肺炎^[23]。同时,血糖水平升高可能会对肺功能产生负面影响,并抑制免疫系统,增加炎症细胞因子的产生^[24]。2 型糖尿病合并肺炎的住院患者入院血糖增高可增加病死率,患者发生感染后血糖较平时升高的幅度与不良预后明显相关^[25]。糖尿病是社区获得性肺炎治疗失败的高危因素,糖化血红蛋白(HbA1c) > 8% 与肺炎严重程度及病死率密切相关^[26]。因此,对于糖尿病合并新冠肺炎患者更应积极控制血糖。

二、糖尿病合并新冠肺炎患者的胰岛素治疗

糖尿病与新冠肺炎可互相影响,病毒感染可导致高血糖及糖尿病患者血糖进一步升高或血糖波动较大;而高血糖可导致免疫异常,使感染进一步加重。糖尿病合并新冠肺炎患者病情随时可能加重导致糖尿病急性并发症,间或合并胃肠道症状、肝肾功能损害及激

素治疗等各种特殊情况。因此在降糖药物的选择上需尽量避免使用有相关影响的口服降糖药物。而胰岛素具有无胃肠道不良反应、降糖效果明显、有利于组织修复、剂量可及时灵活调整及无肝肾功能禁忌等优点。因此我们建议降糖药物首选胰岛素。

1. 血糖轻中度增高

即使新冠肺炎患者中轻型和普通型占多数,但是免疫力低下时病情可迅速进展,同时感染患者应激激素分泌增加,胰岛素抵抗加重,可使血糖明显升高,而血糖控制欠佳可导致感染进一步加重,因此必须使用胰岛素灵活、迅速地控制好血糖,胰岛素的剂量较前增加约 10% ~ 30%^[27]。因新冠肺炎患者食欲欠佳,故提倡使用“三短一长”的基础 + 餐时胰岛素方案降糖。同时根据患者血糖控制情况调整胰岛素用量。

2. 并发 DKA 及高血糖高渗状态(HHS)

感染是 DKA 最常见诱因,占 50%。合并高龄、脱水及激素使用可导致 HHS 的发生。必须使用小剂量胰岛素静脉阶梯式控制血糖,以防脑水肿发生,同时补液,尤其在高渗状态时需大量补液,必要时补碱。DKA 患者开始胰岛素治疗时推荐采用连续静脉输注;重症患者可采用首剂静脉注射胰岛素,随后以 $0.1 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度持续输注,随着补液和小剂量胰岛素治疗,患者每小时血糖下降 $3.3 \sim 5.6 \text{ mmol/L}$ 。当血糖降至 13.9 mmol/L 时,可给予 5% 葡萄糖注射液,需持续进行胰岛素输注直至 DKA 缓解。HHS 时,当单纯补液后血糖仍大于 16.7 mmol/L 时,开始应用胰岛素治疗^[28]。胰岛素起始剂量与 DKA 相同,当血糖降至 16.7 mmol/L 时,应减慢胰岛素的滴注速度,同时继续葡萄糖溶液静滴,使血糖维持在 $13.9 \sim 16.7 \text{ mmol/L}$,直至高渗高血糖危象的表现消失。

3. 并发乳酸酸中毒(LA)

高血糖、感染、缺氧、脱水是乳酸酸中毒的常见诱因。COVID-19 后期可出现肺功能减退,呼吸困难,缺氧后机体利用无氧酵解代谢产能,酸性代谢产物增多,易并发 LA。治疗上需去除诱因,恢复组织灌注和氧供,减少乳酸的产生,促进利尿排酸。降糖方案宜选择胰岛素与葡萄糖联合使用,静脉葡萄糖 + 胰岛素按一定比例(3 ~ 5:1)补液,减少糖无氧酵解,有利于血乳酸的清除,必要时可行血液透析治疗。

4. 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)加重血糖升高

新型冠状病毒感染后重症患者可出现 ARDS,其顽固性低氧血症及全身炎症导致胰岛 β 细胞进一步缺氧坏死;肾脏缺血性损害及广泛的血栓和纤维蛋白沉积导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障碍、葡萄糖利用

障碍等均可加重患者高血糖。以上情况引起血糖进一步升高,需尽快使用胰岛素控制血糖,达到宽松指标即可。

5. 合并肝肾功能异常

COVID-19 患者肝脏活检标本显示为中度脂肪变性和轻度肝小叶及门脉活动,肾脏活检显示肾小管上皮变性、脱落,有微血栓和灶性纤维化,合并有肾衰竭^[10,29-30]。提示患者肝肾功能损害可能性大,口服降糖药物可加重脏器负担,故宜选用速效或短效胰岛素降糖,慎用中长效胰岛素,避免低血糖发生。

6. 糖皮质激素加重高血糖

新冠肺炎的治疗过程中,大部分重症患者使用糖皮质激素治疗,起到抗炎症、抗病毒及免疫抑制等作用^[31]。但外源性使用糖皮质激素可引起高血糖,原因有:(1)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胰岛素敏感性;(2)直接作用于胰岛 β 细胞,使其功能受损;(3)糖皮质激素通过影响磷脂酰肌醇(PI)及溶血磷脂酰肌醇(LPI),激活 G 蛋白偶联受体 55(GPR55)刺激血浆胰岛素分泌,导致高胰岛素血症及高血糖^[32]。作为一线药物,胰岛素应尽量采用最小有效剂量,可使用长效胰岛素补充基础胰岛素的不足。使用激素的同时给予短效人胰岛素静脉滴注或胰岛素泵泵入降血糖,根据血糖情况调整胰岛素用量,以避免因为激素使用导致血糖升高。

7. 肠内(外)营养导致血糖增高

糖尿病合并重症及危重症新冠肺炎患者不能进食,需要鼻饲肠内营养和静脉输注肠外营养,静脉输液配比为葡萄糖(g)与胰岛素(U)的比例为 2 ~ 4:1;而进行鼻饲时则需餐时皮下注射速效或短效胰岛素控制血糖。

三、血糖控制目标

《中国住院患者血糖管理专家共识》指出需根据不同病情特点及年龄对患者设定个体化血糖控制目标:(1)宽松控制:空腹或餐前血糖 $7.8 \sim 10.0 \text{ mmol/L}$,餐后 2 h 或随机血糖 $7.8 \sim 13.9 \text{ mmol/L}$;(2)一般控制:空腹或餐前血糖 $6.1 \sim 7.8 \text{ mmol/L}$,餐后 2 h 或随机血糖 $7.8 \sim 10.0 \text{ mmol/L}$;(3)严格控制:空腹或餐前血糖 $4.4 \sim 6.1 \text{ mmol/L}$,餐后 2 h 或随机血糖 $6.1 \sim 7.8 \text{ mmol/L}$ 。具体建议如下:(1)无并发症和伴发疾病的非老年(年龄 < 65 岁)糖尿病合并轻型和普通型新冠肺炎患者,无低血糖风险,需采用严格标准。(2)对于合并新冠肺炎的低血糖高危人群宜选择宽松标准。(3)新冠肺炎轻型及普通型且具有高危心脑血管疾病风险者,同

时伴有稳定心脑血管疾病,采用一般标准。(4)糖尿病合并重症及危重症新冠肺炎患者选择宽松标准。

四、小结

综上所述,糖尿病合并新冠肺炎患者血糖较前增高且波动较大,免疫异常和炎症风暴的存在导致血糖控制难度增加和器官功能进一步损伤。首选胰岛素治疗可迅速、平稳、个体化降糖,避免加重肝肾负担,有利于感染控制、器官修复及病情缓解,可有效改善患者预后。

参 考 文 献

- [1] Li Y, Teng D, Shi XG, 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.
- [2] Huang Y, Guo HM, Zhou Y, et al. The associations between fasting plasma glucose levels and mortality of COVID-19 in patients without diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 169: 108448.
- [3] Cai YL, Shi S, Yang F, et al. Fasting blood glucose level is a predictor of mortality in patients with COVID-19 independent of diabetes history [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 169: 108437.
- [4] Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China [J]. J Clin Med, 2020, 9 (2): 575.
- [5] Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation [J]. Nature, 2012, 487(7408): 477-481.
- [6] Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(3): 457-460.
- [7] Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury [J]. Nat Med, 2005, 11(8): 875-879.
- [8] Stefan RB, Francesco R, Kamlesh K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19 [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(6): 546-550.
- [9] 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 [J]. Lancet, 2020, 395(10223): 507-513.
- [10] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(4): 420-422.
- [11] Liu WJ, Zhao M, Liu K, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV [J]. Antiviral Res, 2017, 137: 82-92.
- [12] 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): 193-199.
- [13] 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 [J]. Viruses, 2020, 12(3): 254.

- [14] Baruah V, Bose S. Immunoinformatics-aided identification of T cell and B cell epitopes in the surface glycoprotein of 2019-nCoV [J]. J Med Virol, 2020, 92(5): 495-500.
- [15] Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 162: 108125.
- [16] Hodgson K, Morris J, Bridson T, et al. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections [J]. Immunology, 2015, 144(2): 171-185.
- [17] 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 [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(5): 2093-2104.
- [18] Berbudi A, Rahmadika N, Cahyadi AI, et al. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System [J]. Curr Diabetes Rev, 2020, 16(5): 442-449.
- [19] Spindler MP, Ho AM, Tridgell D, et al. Acute hyperglycemia impairs IL-6 expression in humans [J]. Immun Inflamm Dis, 2016, 4(1): 91-97.
- [20] Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 162: 108132.
- [21] Ma R, Holt R. COVID-19 and diabetes [J]. Diabet Med, 2020, 37(5): 723-725.
- [22] Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2020, 318(5): E736-E741.
- [23] Ritesh G, Amerta G, Awadhesh KS, et al. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic [J]. Diabetes Metab Syndr, 2020, 14(3): 211-212.
- [24] Knapp S. Diabetes and infection: is there a link? —A minireview [J]. Gerontology, 2013, 59(2): 99-104.
- [25] López-de-Andrés A, de Miguel-Díez J, Jiménez-Trujillo I, et al. Hospitalisation with community-acquired pneumonia among patients with type 2 diabetes: an observational population-based study in Spain from 2004 to 2013 [J]. BMJ Open, 2017, 7(1): e013097.
- [26] Zhang QR, Chen H, Liu B, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia in diabetics: a single-center, retrospective analysis [J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(12): 1429-1434.
- [27] Calliari LE, Almeida FJ, Noronha RM. Infections in children with diabetes [J]. J Pediatr (Rio J), 2020, 96 Suppl 1: 39-46.
- [28] Dhatariya K, Levy N, Kilvert A, et al. NHS Diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes [J]. Diabet Med, 2012, 29(4): 420-433.
- [29] 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]. J Virol, 2020, 94(7): e00127-20.
- [30] Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection [J]. bioRxiv, 2020.
- [31] 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 [J]. Am J Chin Med, 2020, 48(3): 737-762.
- [32] Wu Q, Zhou L, Sun X, et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 9110.

(收稿日期: 2021-07-28)

(本文编辑: 张一冰)