

糖尿病合并新型冠状病毒肺炎血糖管理策略的专家建议

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



(请扫码阅读)

[关键词] 糖尿病; 新型冠状病毒肺炎; 血糖管理

2019 年 12 月以来,新型冠状病毒肺炎(COVID-19,简称新冠肺炎)从武汉市爆发,短期内扩散到全国 31 个省(自治区、直辖市)。新冠肺炎的病原体是一种与人类严重急性呼吸系统综合征(SARS)和中东呼吸系统综合征(MERS)类似的 β 属冠状病毒^[1]。目前国家卫健委最新发布新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)将新冠肺炎分为 4 种类型,包括:(1)轻型:临床症状轻微,影像学未见肺炎表现;(2)普通型:具有发热、呼吸道等症状,影像学可见肺炎表现;(3)重型:符合下列任意 1 项:①呼吸窘迫,呼吸频率 ≥ 30 次/分;②静息状态下,指氧饱和度 $\leq 93\%$;③动脉血氧分压(PaO₂)/吸氧浓度(FiO₂) ≤ 300 mmHg;(4)危重型:符合以下情况之一者:①出现呼吸衰竭,且需要机械通气;②出现休克;③合并其他器官功能衰竭需 ICU 监护治疗。

糖尿病是临床常见的一种慢性疾病,2013 年我国慢性疾病及其危险因素监测结果显示,按照世界卫生组织(WHO)诊断标准,我国 18 岁及以上人群的糖尿病患病率为 10.4%^[2]。糖尿病患者是各种急慢性感染的高危人群;2006 年 Yang 等^[3]报道高血糖是 SARS 患者死亡和发病的独立预测因素;Huang 等^[4]回顾性报道了武汉市 41 例确诊新型冠状病毒感染者的情况,其中 32% 的患者有合并症,20% 合并糖尿病,15% 合并高血压。由于 2 型糖尿病患者的免疫状态发生改变,导致其对病毒的易感性增加^[5]。而病毒感染既可诱发糖尿病,又可导致糖尿病患者血糖出现急剧波动,对患者的预后产生不良影响。由此可见,糖尿病合并新冠肺炎可形成恶性循环^[6-7]。因此,临床上应高度重视合并新冠肺炎糖尿病患者的血糖管理。

糖尿病患者免疫功能异常,病毒感染的易感性增加,文献证实 2 型糖尿病患者和小鼠的脂肪组织中,其抗炎性巨噬细胞可转变为促炎性巨噬细胞,调节性 T 细胞(Tregs)可转变为辅助性 T 淋巴细胞(Th)1 和 Th17 CD4⁺ T 淋巴细胞^[8,9]。而病毒感染可能与 1 型糖尿病存在相关性。Jaeckel 等^[10]报道了糖尿病患者血清中存在病毒,且从胰腺中可分离出病毒,提示病毒感染导致 1 型糖尿病的发生。Jali 等^[11]报道了两例感染水痘疱疹病毒的患者在短期内出现胰岛素依赖性糖尿病。

一、糖尿病合并新冠肺炎患者血糖波动的原因、预后及监测

糖尿病合并新冠肺炎患者常出现血糖波动,考虑与以下原

因有关:(1)患者患病和(或)住院隔离期间生活方式发生改变,饮食不规律,运动减少,新冠肺炎本身可出现胃肠道症状,影响患者进食而造成血糖波动;(2)患者进入隔离病房后,可能存在口服降糖药物和胰岛素治疗中断或不规范,导致血糖波动;(3)感染等应激状态下,机体儿茶酚胺、糖皮质激素等升糖激素的分泌增多,从而导致血糖升高,加重胰岛素抵抗;(4)部分糖尿病合并新冠肺炎患者的恐惧、焦虑和紧张情绪可引起血糖增高及波动;(5)在治疗过程中使用糖皮质激素可导致血糖急剧升高;(6)由于新冠肺炎可致“炎症”风暴,体内产生大量的炎症细胞因子,引起部分重型及危重型患者出现极度的应激状态。

病毒性感染本身可导致血糖升高,Yang 等^[3]在对 SARS 的研究中发现,即使是未接受糖皮质激素治疗的轻症患者,其空腹血糖水平也较高。新冠肺炎的发病机制与 SARS 类似,可能是病毒与人呼吸道和肺组织的血管紧张素转换酶 2(ACE2)相结合后,发生一系列瀑布反应。有研究发现,ACE2 蛋白的免疫染色在胰岛中很强,但在外分泌组织中很弱,提示冠状病毒可通过严重损害胰岛导致糖尿病的发生^[12]。

在临床上,部分新冠肺炎患者应用了糖皮质激素,糖皮质激素治疗常常引起血糖波动。若长期使用糖皮质激素治疗,其发生糖尿病的风险将增加 36%~131%^[3]。

由于上述因素,新冠肺炎合并糖尿病患者更易出现血糖增高、血糖波动增大,给血糖控制带来挑战。另一方面,老年人群糖尿病患病率高,合并症较多,感染风险大,一旦老年患者感染新型冠状病毒,容易出现各脏器衰竭,进而导致重症率和死亡率较高。因此,良好的血糖控制与管理对于降低患者死亡率、减少感染发生至关重要。

二、糖尿病合并新冠肺炎患者血糖管理建议

1. 心理治疗

稳定的情绪、乐观的心态是新冠肺炎患者顺利治疗的重要保障。因此,应当及时评估患者的心理状态,加强必要的心理关怀和良好的生活护理,增强患者的安全感和积极情绪,提高其战胜疾病的信心。对于过度焦虑的患者,建议其适度关注疫情,避免过分关注,增强自我情绪调节能力,接纳当前处境,积极配合治疗。

新冠肺炎这一新型疾病的患者常伴发心理障碍。研究发现,约 1/4 的 2 型或 1 型糖尿病患者存在抑郁症状或抑郁障碍^[14],适度的紧张可使机体警觉系统的敏感度提高,但过分的

精神紧张可导致严重的焦虑及抑郁,从而导致身体和精神的严重损害。其次,部分糖尿病患者对新冠肺炎感到恐惧,产生了紧张和焦虑情绪,加上面对新冠肺炎诊疗过程中存在的诸多不确定因素,糖尿病患者焦虑、恐惧等情绪往往被放大。此外,部分糖尿病患者需要应用糖皮质激素控制肺部炎症,激素的应用可能进一步加剧糖尿病患者不良情绪。

2. 生活方式干预

疫情期间需减少人与人之间近距离接触,避免去人群聚集的地方。轻症患者每天应该适当活动(低强度或中等强度的有氧运动),可以选择室内快走、慢跑、做操、打拳等锻炼方式,运动强度适中,以心跳和呼吸加快但不急促为宜。尽可能做到规律饮食。建议每天摄入高蛋白类食物,多吃新鲜蔬菜和水果,补充维生素 C。足量饮水,防止因为发热导致的脱水。保证充分的睡眠和休息,提高自身免疫力。

3. 不同临床分型新冠肺炎患者的血糖管理策略

(1) 轻型

糖尿病合并轻型肺炎患者肺部尚未出现炎症影像学改变,其临床症状轻微,多数没有生命体征的改变,精神食欲均较感染前变化不大。因此,针对此类患者,无需对原有降糖方案进行太大调整,既可以继续应用口服降糖药物,也可以维持胰岛素治疗。但是,新冠肺炎的病情变化十分迅速,高血糖与炎症之间存在相互恶化的关系。糖尿病患者一经诊断肺炎,即便为轻型,也强烈建议增加血糖监测频率,加强监测,若发现原有降糖方案不能维持使血糖达标,则需及时咨询专科医生调整治疗方案。

(2) 普通型

对于糖尿病合并普通型新冠肺炎患者,需要根据其疾病进展情况选择合适的降糖方案。一些患者虽然有发热且肺部 CT 检查结果提示炎症,但精神尚可,食欲未受到很大影响,若血糖监测结果提示血糖控制良好,则可维持原有方案不变。如血糖明显增高,建议适当增加药物剂量。一些患者因病毒感染导致全身症状较重,食欲较前明显减退,甚至出现腹泻等严重的消化道症状,此时需要及时将降糖药物减量,甚至停用,防止出现低血糖。原则上,随着病情进展,肺部炎症较重的患者往往血糖较平时明显升高。对于症状明显、不能规律进食的患者需要及时停用口服降糖药物,换用胰岛素治疗。原有胰岛素治疗方案若为预混胰岛素,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。

(3) 重型及危重型

糖尿病患者合并新冠肺炎一旦进展至重型或危重型,往往需要在 ICU 救治。对于 ICU 中糖尿病患者的血糖管理,静脉应用胰岛素为其一线治疗药物。对于需要一定补液量的患者,可以使用胰岛素静脉滴注治疗;对于需要限制液体输入量但外周循环欠佳的患者,可以采用中心静脉置管、微量泵持续泵入的方法使用胰岛素。待病情平稳、血糖下降、患者进食后可转换为皮下胰岛素注射治疗,根据情况采用基础+餐时的多次注射方法或胰岛素泵。若患者病情进一步稳定,可以规律进食,则可逐渐恢复使用预混胰岛素或口服降糖药物。对于使用连续性肾脏替代治疗(CRRT)的患者,应根据血糖监测结果,增加或

减少置换液中葡萄糖和胰岛素的比例,避免出现低血糖和剧烈的血糖波动。

4. 血糖控制的目标

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。根据我国 2017 年中国住院患者血糖管理专家共识,结合我们的经验,对于非老年的新冠肺炎轻型及普通型患者建议空腹血糖控制在 4.4~6.1 mmol/L,餐后 2 小时或随机血糖控制在 6.1~7.8 mmol/L;对于老年的新冠肺炎轻型及普通型患者或使用糖皮质激素的患者建议空腹血糖控制在 6.1~7.8 mmol/L,餐后 2 小时或随机血糖控制在 7.8~10.0 mmol/L;对于新冠肺炎重型及危重型或高龄、无法耐受低血糖、存在器官功能不全或者严重心脑血管疾病的患者,建议空腹或餐前血糖控制在 7.8~10.0 mmol/L,餐后 2 小时或随机血糖控制在 7.8~13.9 mmol/L。此外,合并新冠肺炎的糖尿病患者血糖管理过程中应尽量减少低血糖的发生,如出现低血糖应及时处理。

5. 口服降糖药物的选择

(1) 双胍类药物:二甲双胍作为 2 型糖尿病患者控制高血糖的一线用药,在使用上没有具体年龄限制,但 65 岁以上患者需定期监测肾功能,主要不良反应为胃肠道反应,因此对于有胃肠道症状的新冠肺炎患者不建议使用;因新冠肺炎患者易出现缺氧,应该密切观察氧饱和度情况,如患者存在缺氧以及重型和危重型患者,不建议使用双胍类药物。有研究提及二甲双胍及噻唑烷二酮类药物可能增强宿主的免疫反应,从而可用于治疗新冠肺炎^[15]。

(2) 胰岛素促泌剂类药物:胰岛素促泌剂如果使用不当可导致低血糖,格列奈类药物可以在肾功能不全的患者中使用;在使用糖皮质激素的新冠肺炎轻型及普通型患者中,早期阶段引起的高血糖以餐后为主,宜选择短效胰岛素促泌剂,后期如空腹血糖升高或空腹、餐后血糖均高者,宜选择中、长效类药物,对于重型及危重型新冠肺炎患者不建议使用胰岛素促泌剂。

(3) 糖苷酶抑制剂类药物: α -糖苷酶抑制剂通过抑制碳水化合物在小肠上部的吸收而降低餐后血糖,常见不良反应为胃肠道反应如腹胀、排气增多等,可用于控制新冠肺炎患者餐后血糖的升高,有胃肠道症状、重型及危重型新冠肺炎患者不建议应用 α -糖苷酶抑制剂。

(4) 噻唑烷二酮类药物:噻唑烷二酮类药物主要通过增加靶细胞对胰岛素作用的敏感性而降低血糖,有报告显示噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂可逆转地塞米松诱发的胰岛素抵抗^[16],但本类药物起效较慢,对新冠肺炎患者使用糖皮质激素过程中可考虑使用并根据降糖效果调整治疗方案。

(5) 二肽基肽酶 4(DPP-4) 抑制剂类药物:本类药物通过抑制 DPP-4 使内源性胰升糖素样肽 1(GLP-1)的水平升高,从而达到葡萄糖依赖性的促胰岛素分泌作用。在一项有关 MERS 的研究中发现 MERS 病毒 S 糖蛋白的免疫抑制作用由 DPP-4 介导,但目前尚不清楚接受 DPP-4 抑制剂治疗的患者与 MERS-COV 感染之间的关系^[17],不建议新冠肺炎患者使用 DPP-4 抑制剂。

(6) 钠-葡萄糖协同转运子 2(SGLT2) 抑制剂类药物:SGLT2 抑制剂通过抑制肾小管上皮细胞 SGLT2 减少葡萄糖从尿液中重吸收,从而起到降低血液循环中葡萄糖水平的作用^[18]。

SGLT2 抑制剂可使糖尿病患者主要不良心血管事件和肾脏事件的发生率显著下降,单独使用时不增加低血糖发生风险。SGLT2 抑制剂在应激状态下易诱发酮症酸中毒,而新冠肺炎患者存在程度不等的应激,故不建议使用。

6. 注射类降糖药物的选择

(1) 胰岛素类药物:新冠肺炎患者的病情瞬息万变,对于危重型新冠肺炎患者,外周循环不佳或合并糖尿病急性并发症如糖尿病酮症酸中毒、高渗性昏迷等情况,首先应采用静脉胰岛素治疗,可以静脉滴注或微泵推注胰岛素,待病情好转后可给予皮下胰岛素注射或胰岛素泵治疗。对于重型或虽无急性并发症但有中等程度以上的发热,往往也需要胰岛素治疗,可采用基础+餐时的多次注射方法,也可以短期使用胰岛素泵。胰岛素泵及动态血糖监测系统使用过程中需考虑设备的院感管理,建议在隔离区患者使用后,用 75% 酒精擦拭消毒胰岛素泵外表面,擦拭完后用清水擦洗,再用干布擦干。

(2) GLP-1 受体激动剂类药物:GLP-1 受体激动剂是通过激动 GLP-1 受体从而发挥降低血糖的作用。GLP-1 受体激动剂以葡萄糖浓度依赖的方式增强胰岛素分泌;它也可抑制下丘脑食欲中枢从而减少进食量^[19]。GLP-1 受体激动剂的常见不良反应为胃肠道症状。对于新冠肺炎患者不推荐使用该类药物。

7. 血糖监测方案

推荐所有患新冠肺炎的糖尿病患者,增加血糖监测的频率。血糖监测既可以了解患者血糖水平的动态变化,同时也为调整降糖方案或调整胰岛素用量提供依据。推荐的监测方法如下:(1)使用快速血糖仪检测指尖血糖,可以测量三餐前、三餐后 2 小时和睡前血糖,如出现低血糖则应加测凌晨 2~3 时的血糖水平。(2)可以采用连续血糖监测系统,但由于这些血糖监测系统的探头测量的是组织液中的葡萄糖水平,如新冠肺炎患者合并酸中毒、低氧血症等情况时,会影响血糖监测的结果,则不推荐使用该方法。

监测频率应考虑以下因素:既往无糖尿病病史者,在起始中等剂量糖皮质激素治疗的最初 3 天,建议监测餐前和三餐后血糖;既往有糖尿病病史或糖尿病前期者,即使应用低剂量糖皮质激素,也应密切监测其血糖水平。对于重症或危重症患者,建议每小时监测一次血糖,依据监测结果调整胰岛素剂量,并应避免发生低血糖。

实时动态血糖监测 (CGM) 是反映血糖波动的最佳手段。重型和危重型新冠肺炎患者需要住院治疗,在治疗过程中使用糖皮质激素的几率较高,患者的血糖波动更加严重。此时采用实时动态血糖监测系统评估全天血糖水平,不仅可以准确、全面地反映血糖波动的特征,还可减轻患者多次采血的痛苦。然而,若受条件限制,不能实现 CGM,毛细血管血糖监测也是不错的选择。对于合并轻型或普通型新冠肺炎的糖尿病患者,完全可以采用血糖仪实现自我血糖监测 (SMBG),通过一天多次末梢血糖检测,观察血糖波动情况。具体血糖监测频率根据患者情况而定。

三、不同类型糖尿病合并新冠肺炎患者的血糖管理

根据糖尿病类型不同,血糖管理策略有所差异,推荐如下:

1.1 1 型糖尿病

由于胰岛素分泌绝对不足,1 型糖尿病患者需终生胰岛素替代治疗以维持生命。对于 1 型糖尿病合并新冠肺炎患者的最佳胰岛素治疗方案是应用胰岛素泵或基础-餐时胰岛素治疗,并建议优先选用胰岛素类似物进行治疗(德谷胰岛素、甘精胰岛素、地特胰岛素、赖脯胰岛素、门冬胰岛素或谷赖胰岛素)。对于发热患者应及时增加胰岛素剂量,如进食较差时应减少餐时胰岛素剂量,避免低血糖的发生。胰岛素治疗应遵循个性化原则。

1.2 2 型糖尿病

与 1 型糖尿病不同,2 型糖尿病主要是由于胰岛素抵抗合并胰岛素分泌不足引起。对于轻型新冠肺炎患者,如果血糖轻度或中度升高(高于血糖控制目标值)的患者,可使用非胰岛素降糖药物。对于短期应用糖皮质激素引起血糖轻度升高者,其口服降糖药物宜选择起效迅速和降低餐后血糖为主的药物。目前已有新冠肺炎相关肝损害的报道^[20],在使用口服降糖药时应该注意动态观察肝功能变化。对于发热或使用糖皮质激素的患者建议首选胰岛素治疗,待血糖得到较好控制和症状显著缓解后,再根据病情确定后续的治疗方案。对于危重症新冠肺炎患者建议给予静脉胰岛素输注治疗,胰岛素剂量应依据每小时血糖监测结果进行调整,并应避免发生严重低血糖,待血糖下降后可继续维持胰岛素治疗,并于脱离危重状态后酌情加用口服降糖药物治疗。

3. 糖皮质激素相关性继发性糖尿病

糖皮质激素是导致继发性糖尿病的重要原因。对于无糖尿病病史的新冠肺炎患者,若糖皮质激素的应用达到一定的剂量和时间,可以出现继发性血糖升高。对于糖皮质激素引起的继发性高血糖,首先应当充分考虑患者的风险获益比,严格掌握糖皮质激素的适应证和禁忌证,合理选择激素种类、给药方式和给药时间。其次,密切观察病情变化,在病情允许的情况下尽量减少激素的累积剂量和使用时长,同时,应加强血糖监测。糖皮质激素引起的血糖升高常出现在午餐后至睡前,对于新冠肺炎患者,如短期应用糖皮质激素,应重点监测午餐后及晚餐前血糖。

胰岛素可拮抗糖皮质激素的作用。因此,糖皮质激素相关性继发性糖尿病的降糖治疗以胰岛素为首选药物。根据血糖特点,选择预混胰岛素、基础+餐时胰岛素或胰岛素泵皮下注射均可。危重患者应用静脉使用胰岛素。若充分应用胰岛素仍不能使血糖达标,在没有禁忌证的情况下,可以使用双胍类及噻唑烷二酮类药物等增敏剂,协同胰岛素作用。

四、新冠肺炎合并糖尿病应用糖皮质激素治疗的血糖管理建议

文献报道,糖皮质激素的应用与 MERS-COV 感染患者病毒清除延迟及流感患者死亡风险增加相关。糖皮质激素在新冠肺炎中的作用尚不确定。在中部战区总医院治疗新冠肺炎的经验中,糖皮质激素可用于治疗重症患者或伴有高热及肺部散发灶的患者,以减轻炎症性肺损伤。对于使用糖皮质激素治疗的新冠肺炎合并糖尿病患者有如下几点建议:(1)新冠肺炎合并糖尿病患者的病情瞬息万变,根据血糖建议尽早应用胰岛素治

疗,并积极调整治疗方案,控制血糖至较为理想的水平;(2)对于禁食患者建议静脉输液时葡萄糖与胰岛素的比例为 2~4 g 糖:1 U 胰岛素;(3)当糖皮质激素逐步减量时,也应注意血糖波动的问题,根据血糖情况调整胰岛素剂量;(4)血糖监测原则上建议测每日 7 次血糖;(5)糖皮质激素剂量过大和疗程过长均为血糖恶化的重要危险因素。因此应控制每日最大剂量,缩短应用时间、减少日均剂量和总剂量,从而减少糖尿病的发生和发展^[21]。为了具体说明问题,特选出 3 例病例资料进行介绍。

病例 1,男,57 岁,因“发热 3 天”于 2020 年 1 月 26 日入住隔离病房(ID 90015909)。既往有 2 型糖尿病病史 5 年,口服利格列汀 1 片每日 1 次;有高血压病史 10 余年,口服倍博特 1 片每日 1 次。入院体格检查:体温 37.2℃,脉搏 87 次/分,呼吸 20 次/分,血压 120/80 mmHg,咽部充血,心、肺、腹体格检查无异常。入院时查血常规:白细胞计数 $3.9 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞绝对数 $0.65 \times 10^9/L$ 、快速 C 反应蛋白(CRP)16.2 mg/L。血气分析:酸碱度(pH)7.418、二氧化碳分压(PCO₂)5.1 kPa、氧分压(PO₂)15.8 kPa、氧饱和度(O₂. sat)98.1%、乳酸(全血)1.7 mmol/L;红细胞沉降率(ESR)10 mm/h;降钙素原 0.06 ng/ml,血糖 6.4 mmol/L,尿液分析、肝肾功能、电解质、血脂未见异常;肺部 CT 检查示:左肺炎;咽拭子新冠病毒核酸检测阳性。诊断:2 型糖尿病合并新冠肺炎(普通型)。入院后予以克力芝抗病毒,莫西沙星口服抗感染、丙种球蛋白调节免疫治疗,维持利格列汀片 1 片口服每天一次,在住院过程中监测血糖控制理想,请内分泌科会诊后建议停用利格列汀,仅饮食运动控制,密切监测血糖控制良好。

病例 2,女,62 岁,因“发热、咳嗽 3 天”于 2020 年 1 月 21 日入住隔离病房(ID 33816728)。既往有高血压病史 15 年,2017 年患脑梗死,有 2 型糖尿病、糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病病史,目前使用门冬胰岛素 50 早 18 U、晚 16 U,达格列净 5 mg 每日 1 次、卡双平 1 片每日 2 次治疗。入院体格检查:体温 36.1℃,脉搏 108 次/分,呼吸 22 次/分,血压 156/85 mmHg,咽部充血,双肺呼吸音粗。肺部 CT 检查示:双肺炎症。入科后当天血气分析:pH 7.261、PCO₂ 2.01 kPa、PO₂ 10.50 kPa、O₂. sat 93.6%、葡萄糖(动脉血)10.60 mmol/L,入院第 2 天血气分析:pH 7.090、剩余碱(BE) -28.0 mmol/L、O₂. sat 95.3%、葡萄糖(动脉血)20.5 mmol/L,糖化血红蛋白 11.5%,CRP 77.40 mg/L,β-羟丁酸 8.11 mmol/L,钾 5.92 mmol/L、钠 138.2 mmol/L,ESR 72 mm/h,尿常规:尿酮体(++),尿蛋白(+),尿糖(+++)。经皮血氧饱和度 90% 左右。咽拭子新冠病毒核酸检测阳性。诊断:2 型糖尿病合并新冠肺炎(重型),糖尿病酮症酸中毒。应用甲基强的松龙 160 mg 每日 1 次静脉滴注,立即给予补液、5% 碳酸氢钠注射液 125 ml 稀释后静脉滴注,停用口服降糖药物,小剂量普通胰岛素静脉泵降糖治疗,在血糖低于 13.9 mmol/L 时调整为葡萄糖+普通胰岛素静脉滴注治疗,待酮体纠正后给予甘精胰岛素 14 U 每晚 1 次,谷赖胰岛素 5 U 三餐皮下注射降糖治疗,在治疗过程中因患者进食差反复出现 β-羟丁酸升高,监测血糖升高,给予临时加用静脉胰岛素,同时补充葡萄糖消除酮体处理,2 天后酮体消失,继续使用甘精胰岛素及谷赖胰岛素降糖治疗。

病例 3,男,75 岁,因“咽部不适 6 天,畏寒 5 天,发热 1 天”于 2020 年 1 月 17 日入住感染内科(ID 31533223)。既往有糖尿病病史 5 年,口服格华止 500 mg 每日 2 次降糖治疗;有冠心病、高血压病(2 级)病史,未规律用药,具体用药不详;有痛风、脂肪肝病,口服非布司他 1 片每日 1 次;有慢性阻塞性肺疾病病史。体格检查:体温最高达 38.7℃,脉搏 93 次/分,呼吸 24 次/分,血压 140/80 mmHg,精神差,咽部充血,双侧扁桃体无肿大,肺部听诊呼吸音粗,未闻及干湿性啰音,心律齐,双下肢无水肿。辅助检查:血常规:白细胞计数 $5.2 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞绝对数 $1.00 \times 10^9/L$ 、CRP 37.6 mg/L,降钙素原 0.1 ng/ml, D-二聚体 180 ng/ml;血生化指标:血糖 10.67 mmol/L,尿素 7.86 mmol/L,肌酐 86 μmol/L,尿酸 382 μmol/L;心肌标志物:肌钙蛋白 T 0.016 ng/ml、N 端 B 型利钠肽原 2 076 pg/ml,甲、乙型感毒抗原阴性;血气分析:pH 7.398、PCO₂ 4.37 kPa、PO₂ 8.89 kPa、O₂. sat 93.4%、乳酸(全血)0.8 mmol/L。肺部 CT 检查示:左肺下叶背段、右肺下叶基底段局灶慢性炎症。3 天后复查肺部 CT 示:两肺下叶炎较前明显进展,两肺新增散在炎症,双侧胸腔少量积液;咽拭子新冠病毒核酸检测阳性。诊断:2 型糖尿病合并新冠肺炎(普通型),转入隔离病房。给予抗感染(罗氏芬 1 g 每日 1 次静脉滴注,斯沃 0.6 g 每 12 小时 1 次口服)、抗炎(甲泼尼龙 120 mg 每日 1 次静脉滴注)、预防抗结核(异烟肼、利福平)等治疗,入院后监测患者血糖逐渐升高,多次超过 20 mmol/L,停用格华止,调整降糖方案为甘精胰岛素注射液 8 U 每日 1 次皮下注射,谷赖胰岛素 3 U 每日 3 次皮下注射。患者咳嗽、呼吸困难逐渐加重,1 月 24 日经皮血氧饱和度为 83%(氧流量 10 L/min),启用呼吸机辅助呼吸,修正诊断为 2 型糖尿病合并新冠肺炎(危重型)。随着疾病进展,患者进食逐渐变差,考虑其外周循环差,皮下胰岛素吸收不良,停用皮下胰岛素,调整为 0.9% 氯化钠 50 ml + 50 U 普通胰岛素持续静脉泵降糖治疗。同时以 2~4 g 葡萄糖:1 U 胰岛素补充能量,根据血糖调节胰岛素比例,维持血糖波动在 10~14 mmol/L 左右。2 月 1 日患者血氧饱和度继续下降,经抢救无效死亡,死亡原因考虑呼吸衰竭。高血糖虽非为该患者的直接死亡原因,但在其病程恶化中起着不可忽视的作用。

在新冠肺炎疫情下,糖尿病患者的生活方式、治疗策略及疗效均受到严重干扰,尤其是 1 型糖尿病患者极易出现糖尿病急性并发症,包括糖尿病酮症酸中毒、高渗性昏迷、低血糖等,从而使糖尿病患者的血糖管理变得异常困难和复杂。对于糖尿病合并新冠肺炎患者,在加强肺炎治疗的同时,根据肺炎和糖尿病及并发症等情况制定个体化的血糖管理策略,对大多数合并轻型或普通型新冠肺炎的糖尿病患者并非一定要用胰岛素治疗,重型及危重型患者建议胰岛素治疗,危重型患者推荐静脉胰岛素治疗。

致谢 中国人民解放军火箭军特色医学中心内分泌科李全民教授、华中科技大学同济医学院附属协和医院内分泌科曾天舒教授、武汉大学人民医院内分泌科高凌教授、上海交通大学医学院附属新华医院内分泌科苏青教授及北京大学人民医院呼吸内科何权瀛教授给予了宝贵的修改意见,特此致谢!

编写组成员:

程杨阳、乐岭、张军霞、朱广平、向林、张碧琳、李曙光、徐金

玲、董靖、任虎、李涛、刘敏、张佳佳、温璐、向光大(中国人民解放军中部战区总医院)

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):

陈诗鸿(山东大学第二医院);陈勇(华中科技大学同济医学院附属同济医院);丁洪成(湖北省十堰市人民医院);高凌(武汉大学人民医院);郭辉(西安交通大学第一附属医院);胡吉(苏州大学附属第二医院);胡丽叶(联勤保障部队第 980 医院);黄昭瑄(解放军第 73 集团军医院);金肆(华中科技大学同济医学院附属梨园医院);鞠海兵(解放军第 920 医院);刘海霞(大连医科大学附属第二医院);刘元涛(山东省青岛市市立医院);马富兵(新疆生产建设兵团师医院);孟然(南京大学医学院附属鼓楼医院);邱阳(中国医科大学附属盛京医院);沈云峰(南昌大学第二附属医院);邵加庆(中国人民解放军东部战区总医院);孙家忠(武汉大学中南医院);王斐(青岛大学附属医院);王运林(广东省佛山市第二人民医院);武晓泓(浙江省人民医院);向光大(中国人民解放军中部战区总医院);肖新华(南华大学附属第一医院);杨架林(复旦大学附属中山医院闵行分院);姚平(湖北民族大学附属民大医院);叶建平(上海市第六人民医院东院);殷峻(上海市第六人民医院);乐岭(中国人民解放军中部战区总医院);张冬梅(中南大学湘雅医院);张军霞(中国人民解放军中部战区总医院);赵卫民(湖北省宜昌市第一人民医院);郑芬萍(浙江大学医学院附属邵逸夫医院);周洁(空军军医大学西京医院);周新丽(山东省立医院);朱惠娟(中国医学科学院北京协和医院);邹梦晨(南方医科大学南方医院)

(本文刊登于《临床内科杂志》2020 年第 3 期,部分细节内容若有修改,以杂志纸质版为准)

参 考 文 献

- [1] Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, et al. Global patterns in coronavirus diversity[J]. *Virus Evol*, 2017, 3(1): 1-15.
- [2] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2515-2523.
- [3] Yang J, Feng Y, Yuan M, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS[J]. *Diabetic Med*, 2006, 23(6): 623-628.
- [4] 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.

- [5] 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.
- [6] Hine J, de Lusignan S, Burleigh D, et al. Association between glycaemic control and common infections in people with Type 2 diabetes; a cohort study[J]. *Diabet Medicine J Br Diabet Assoc*, 2016, 34(4): 551-557.
- [7] Zhang Y, Zheng QJ, Wang S, et al. Diabetes mellitus is associated with increased risk of surgical site infections; A meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Am J Infect Control*, 2015, 43(8): 810-815.
- [8] Meshkani R, Vakili S. Tissue resident macrophages; Key players in the pathogenesis of type 2 diabetes and its complications[J]. *Clin Chimica Acta Int J Clin Chem*, 2016, 462: 77-89.
- [9] Xia C, Rao X, Zhong J. Role of T Lymphocytes in Type 2 Diabetes and Diabetes-Associated Inflammation[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 6494795.
- [10] Jaeckel E, Manns M, Von Herrath M. Viruses and diabetes[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 958(1): 7-25.
- [11] Jali M, Shankar P. Transient diabetes following chicken pox[J]. *J Assoc Physicians India*, 1990, 38(9): 663-664.
- [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*, 2009, 47(3): 193-199.
- [13] Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(12): 2728-2729.
- [14] Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes; a meta-analysis[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(6): 1069-1078.
- [15] Zumla A, Hui DS, Azhar EI, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option[J]. *Lancet*, 2020, pii: S0140-6736(20)30305-6.
- [16] 刘福平, 迟志红, 吕楠. 糖尿病合并 SARS 的治疗与预后分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2004, 20(1): 9-10.
- [17] Al-Qahtani AA, Lyroni K, Aznaourova M, et al. Middle east respiratory syndrome corona virus spike glycoprotein suppresses macrophage responses via DPP4-mediated induction of IRAK-M and PPAR γ [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6): 9053-9066.
- [18] Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes; Basic physiology and consequences[J]. *Diabetes Vasc Dis Res*, 2015, 12(2): 78-89.
- [19] Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes[J]. *Lancet*, 2006, 368(9548): 1696-1705.
- [20] 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.
- [21] 萧建中, 马丽, 高捷. 超大剂量糖皮质激素治疗重症急性呼吸综合征致糖尿病的风险和对策[J]. *中华内科杂志*, 2004, 43(3): 179-182.

(收稿日期: 2020-02-13)

(本文编辑: 张一冰)